Pharmakologie der bei der Hyaluronidasehemmung beteiligten Substanzen

von

ROLF SCHNEIDER

1960

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Professor Dr. W. Seitz)

Pharmakologie der bei der Hyaluronidasehemmung beteiligten Substanzen

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Rolf Schneider
aus
Kempten /Allgäu
1960

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz
Dekan: Professor Dr. Dr. H. Eyer
Tag der mündlichen Prüfung: 13.12.1960

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

Inhaltsverzeichnis

I. Kapitel - Einleitung

M a t h i e s u. Mitarb. (223-226, 228, 231, 233, 236, 237) haben in umfangreichen Arbeiten versucht, den Wirkungsmechanismus in vivo hyaluronidasehemmender Substanzen näher aufzuklären. Methodisch wurde dabei das Hyaluronidase-Spreading zu Grunde gelegt, so daß sich der Aussagewert der Ergebnisse auf den hemmenden Einfluß auf das Hyaluronidase-Spreading bezieht. Im einzelnen haben die Autoren gefunden, daß die Hemmung des Hyaluronidase-Spreadings durch Salicylate, Phenylbutazon, Chloraethylbenzmethoxazon, Glucocorticoide und Moorbäder bei adrenalektomierten Tieren ausbleibt, bei hypophysektomierten Ratten dagegen erhalten ist. Es wurde zunächst geschlossen, daß die Anwesenheit der Nebenniere für die Hemmung des Hyaluronidase-Spreadings erforderlich ist.

Zur Klärung der Bedeutung der Nebennierenrinde im Wirkungsablauf hyaluronidasehemmender Stoffe wurden Untersuchungen von D o m e n j o z (72) herangezogen, die im Falle der Moorbäder durch Untersuchungen von M a t h i e s (225) und J u n g (177) ergänzt wurden. In diesen Arbeiten zeigte sich, daß die genannten hyaluronidasehemmenden Substanzen (mit Ausnahme der Glucocorticoide) eine Ascorbinsäuredepletion der Nebenniere aufweisen, die bei hypophysektomierten Ratten ausbleibt. Da nach S a y e r s u. S a y e r s (289, 290) die Ascorbinsäuredepletion als Zeichen der Nebennierenrindenaktivierung zu werten ist, kann die verschiedentlich geäußerte Vermutung bestätigt werden, daß die untersuchten hyaluronidasehemmenden Stoffe mit Ausnahme der Nebennierenrindenhormone die Nebennierenrinde stimulieren. Da eine Aktivierung der Nebennierenrinde an die Anwesenheit der Hypophyse gebunden ist, bleibt sie auch nach Gabe hyaluronidasehemmender Substanzen bei hypophysektomierten Ratten aus. In den oben genannten Ergebnissen von M a t h i e s u. Mitarb. (223-226, 228, 231, 233, 236, 237) wurde aber deutlich, daß die Hemmung der Hyaluronidaseaktivität bei hypophysektomierten Tieren erhalten bleibt. Deshalb kann gefolgert werden, daß eine Aktivierung der Nebennierenrindentätigkeit für das Zustandekommen des hyaluronidasehemmenden Effektes ohne Bedeutung ist. Es war deshalb

anzunehmen, daß das Auftreten der Hyaluronidasehemmung an eine Nebennierenmarktätigkeit gebunden ist. Diese Annahme wurde durch Untersuchungen von M a t h i e s u. Mitarb. (229, 230, 232, 233) bestätigt, nach denen die Nebennierenmark-Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin nicht nur bei intakten, sondern auch bei adrenalektomierten Ratten eine Hyaluronidasehemmung gleicher Größenordnung hervorrufen. Weiter haben M a t h i e s u. Mitarb. (232) zeigen können, daß die hyaluronidasehemmende Wirkung sowohl des Adrenalins und Noradrenalins als auch der untersuchten hyaluronidasehemmenden Stoffe durch das Adrenolyticum Ergotamintartrat blockiert wird. Weiter fanden M a t h i e s , O e s t r e i c h u. S c h w a l b a c h (234), daß der Effekt der hyaluronidasehemmenden Substanzen durch Ganglienblocker aufgehoben wird, wogegen die hyaluronidasehemmende Wirkung experimentell zugeführter Nebennierenmark-Katecholamine durch Ganglienblocker nicht blockiert wird. Auch dieser Befund spricht für eine über das Nebennierenmark laufende Wirkung der hyaluronidasehemmenden Substanzen, da die Ganglienblocker das Nebennierenmark als differenziertes Ganglion blockieren (81).

Weitere Untersuchungen von M a t h i e s u. S c h l i e r f (235), die hier im Einzelnen nicht aufgeführt werden sollen, ließen vermuten, daß im Anschluß an eine Katecholaminwirkung weitere körpereigene Substanzen im Wirkungsablauf hyaluronidasehemmender Stoffe wirksam werden. Unter dieser Annahme wurden von M a x e i n (238), M e d e r (245), Z i w a r i (357) und W e r r e s (341) Untersuchungen mit Heparin bei der Ratte und am Menschen und von K o n t i s (191) und M e d e r (245) mit Histamin bei der Ratte durchgeführt, die einen hyaluronidasehemmenden Effekt dieser Stoffe in vivo in sehr geringen Dosen ergaben. Dabei war die Hyaluronidasehemmung des Heparins durch das heparininaktivierende Protaminsulfat und die des Histamins durch das Antihistaminicum Avil aufzuheben. Auffallend war, daß Avil die Hyaluronidasehemmung des Histamins nicht nur aufhebt, sondern sogar eine Aktivierung des Hyaluronidase-Spreadings erkennen läßt, die bisher nicht einwandfrei erklärt werden konnte, wenn man nicht die Einwirkung auf Gewebshistamin mit in Betracht ziehen will.

Die hyaluronidasehemmende Wirkung des Heparins wird durch Adrenalektomie, Ergotamintartrat und den Ganglienblocker Pendiomid nicht

aufgehoben, aber doch deutlich abgeschwächt. Ebenso zeigt sich ein mäßig hemmender Einfluß des Antihistaminicums Avil auf die hyaluronidasehemmende Wirkung des Heparins. Der Einfluß der Adrenalektomie auf die Hyaluronidasehemmung des Histamins äußert sich in einer Aufhebung dieser Wirkung.

Durch das Adrenolyticum Ergotamin wird die Hyaluronidasehemmung des Histamins aufgehoben, durch die heparininaktivierende Substanz Protaminsulfat wird sie dagegen herabgesetzt. Der Ganglienblocker Pendiomid hebt die hyaluronidasehemmende Wirkung des Histamins nicht auf.

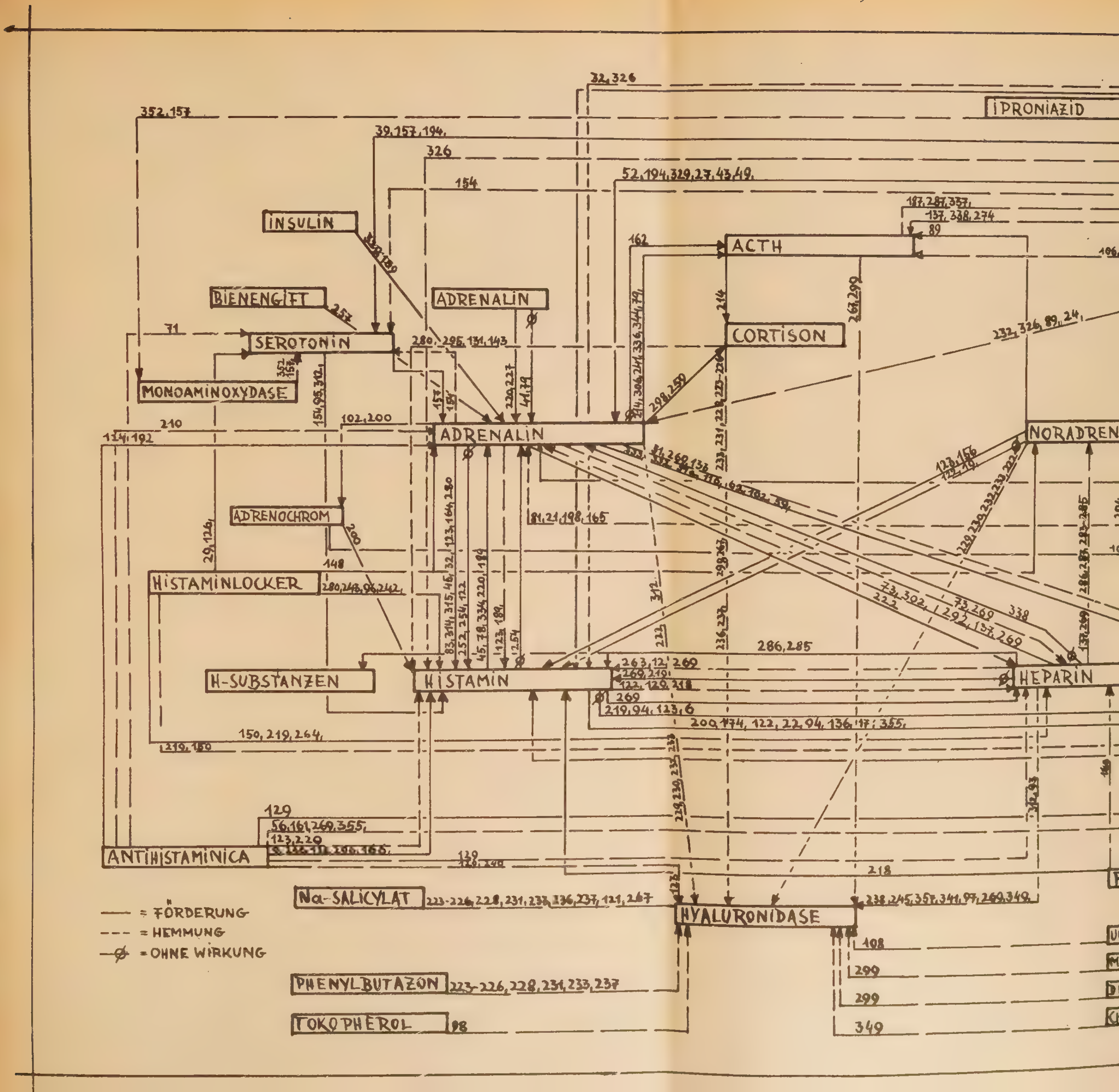
Die genannten Ergebnisse dieser Untersuchungen über die Wechselwirkung der verschiedenen hyaluronidasehemmenden und die Hemmung blockierenden Stoffe sind in nachfolgender Übersichtstabelle dargestellt:

	Intakte Ratte	Adrenalektomierte Ratte	Ganglienblocker	Adrenolytica	Protamin	Antihistaminica	Adrenalin	Heparin	Histamin	Reserpin
Hyaluronidasehemmende Substanzen (ohne NNR-Hormone)	+	ø	ø	ø	ø	ø	§	§	§	ø
NNR-Hormone	+	ø	ø	ø	ø	ø	§	§	§	§
Adrenalin Noradrenalin	+	+	+	ø	ø	–	x	+	ø	ø
Heparin	+	(+)	(+)	(+)	–	(+)	x	x	ø	§
Histamin	+	ø	ø? +?	–	+	–	x	x	x	§
Ganglienblocker	–	§	x	§	§	§	x	x	x	+
Adrenolytica	+	§	x	x	§	§	x	x	x	+
Protamin	+	§	x	x	x	§	x	x	x	§
Antihistaminica	+	§	x	x	x	x	x	x	x	§
Reserpin	x	x	x	x	x	x	x	x	x	ø
intakte Ratten	x	x	x	x	x	x	x	x	x	+
Adrenalektomierte Ratten	x	x	x	x	x	x	x	x	x	ø

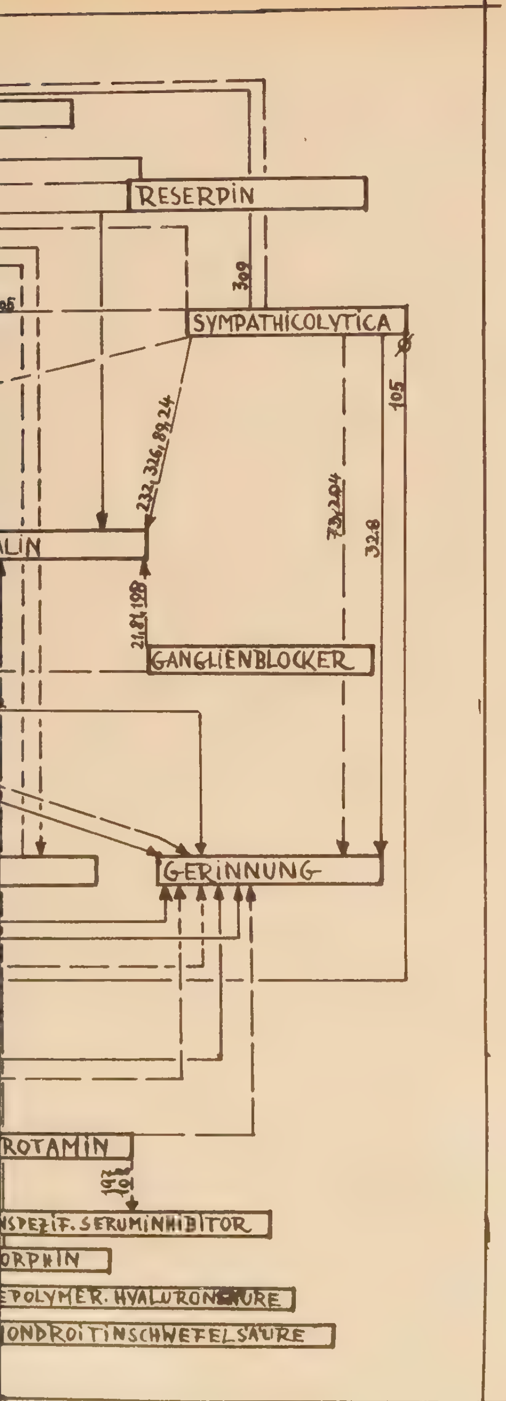
<u>Zeichenerklärung:</u>

+ = Hemmung der Hyaluronidase
ø = Blockierung der Hyaluronidasehemmung
– = kein Einfluß auf den Blockierungsvorgang
§ = noch nicht untersucht
x = entfällt

Es ist daraus ersichtlich, daß es vorläufig nicht leicht ist, die Stellung des Heparins und Histamins bei einer etwaigen Beteiligung dieser körpereigenen Substanzen beim Wirkungsablauf hyaluronidasehemmender Stoffe in ein Wirkungsschema einzugliedern, während die Verhältnisse der Beteiligung des Nebennierenmarkes eindeutiger sind und in Abb. 1 schematisch dargestellt werden. Die ursprüngliche Vermutung von M a t h i e s (227), daß Heparin und Histamin allein im Anschluß an einen Katecholamineffekt wirksam werden, kann sicher nicht aufrechterhalten werden, da sich in späteren Untersuchungen eine zumindest teilweise Mitwirkung auch des Nebennierenmarkes bei der hyaluronidasehemmenden Wirkung des Heparins herausgestellt hat. Es ergeben sich hier also sicher zahlreiche Wechselwirkungen, wie sie im biologischen Versuch auch kaum anders zu erwarten sind. In Anbetracht dieser Überlegungen erschien es notwendig, die Pharmakologie aller genannten Stoffe, die in irgendeiner Form in den Wirkungsablauf hyaluronidasehemmender Substanzen eingreifen können, näher zu studieren, um bereits bekannte Tatsachen über physiologische Rückwirkungen und Wirkungsabläufe festzulegen. Es bleibt abzuwarten, ob damit zu einem späteren Zeitpunkt die noch ungeklärten Verhältnisse im Wirkungsablauf hyaluronidasehemmender Stoffe ihre Erklärung finden.



IPRONIAZID
INSULIN
BIENENGIFT
ADRENALIN
SEROTONIN
MONOAMINOXYDASE
ACTH
CORTISON
ADRENALIN
NORADREN
ADRENOCHROM
HISTAMINLOCKER
H-SUBSTANZEN
HISTAMIN
HEPARIN
ANTIHISTAMINICA
Na-SALICYLAT
HYALURONIDASE
PHENYLBUTAZON
TOKOPHEROL
—— = FÖRDERUNG
– – – = HEMMUNG
—∅ = OHNE WIRKUNG


RESERPIN
309
SYMPATHICOLYTICA
105
232, 326, 89, 24
73, 204
328
ALIN
GANGLIENBLOCKER
GERINNUNG
ROTAMIN
NSPEZIF. SERUMINHIBITOR
ORPHIN
EPOLYMER. HYALURONSÄURE
ONDROITINSCHWEFELSÄURE

II. Kapitel - Untersuchungsergebnisse zum Wirkungsmechanismus hyaluronidasehemmender Substanzen

Von G u e r r a (121) wurde gezeigt, daß beim Rheumatiker sich Farbstoffe oder Tusche, intracutan injiziert, viel rascher ausbreiten als beim gesunden Menschen. Führt man dann dem an Rheumatismus leidenden Menschen Natriumsalicylat zu, wird die Ausbreitungsgeschwindigkeit gehemmt. Dieser Versuch ist auch am Gesunden wiederholt worden unter Verwendung eines Hyaluronidase-Farbstoffgemisches und es konnte berechnet werden, daß Natriumsalicylat eine Hemmung des Ausbreitungs-Effektes der Hyaluronidase bis zu 60 Prozent bewirkte.

Eine besonders hervorstechende Eigenschaft der Hyaluronidase ist ihre Fähigkeit, die Permeabilität zu steigern. Diese Eigenschaft wurde von S e i f t e r , B a e d e r und B e g a n y (304) zu einem Test ausgearbeitet, um die Permeabilitätsverhältnisse exakter erfassen zu können. Dabei wird einem Versuchstier intraartikulär ein Farbstoff (hier Phenolrot) injiziert und hierauf die Geschwindigkeit gemessen, mit der der Farbstoff resorbiert wird. Durch die Eigenart dieser Versuchsanordnung ist durch die Zeitspanne, innerhalb derer der gesamte Farbstoff oder ein gewisser Bruchteil davon den Gelenkinnenraum verläßt, ein Maß gegeben dafür, wie groß die Durchlässigkeit der Synovialmembran ist und es können dann leicht Rückschlüsse über relative Erhöhungen oder Erniedrigungen der Permeabilität gezogen werden. Allerdings dürfen die Resultate, die sich aus diesem sogenannten "Seifter-Test" ergeben, nicht ohne Kritik hingenommen werden (318), denn diese Methode nimmt keine Rücksicht auf die Ausscheidungsfähigkeit der Nieren, die unter Umständen bei der Erprobung gewisser Pharmaka durchaus ins Gewicht fallen könnte dadurch, daß besagte Pharmaka die Nierenschwelle für eine ganze Reihe anderer Substanzen zu erhöhen vermögen. Es sei in diesem Zusammenhang an das Phenylbutazon gedacht, das diese Wirkung hat und wobei dann im "Seifter-Test" Permeabilitätshemmung mit Nierenschwellen-Erhöhung allzuleicht durcheinandergeworfen werden könnte. Mit Hilfe dieser Untersuchungsmethode konnten dann J ü r g e n s und B ä c h t o l d (176) nachweisen, daß unter anderem Natriumsalicylat eine hemmende Wirkung auf die Permeabilität

der Synovialmembran zukommt.

Es sei jedoch nicht verschwiegen, daß diese Versuche nicht von allen Autoren reproduziert werden konnten, mit dem Ergebnis, daß also Salicylate die Permeabilität nicht nennenswert beeinflussen können.

Von M a t h i e s (222) konnte gezeigt werden, daß auch Adrenalin und Noradrenalin imstande sind, die Aktivität der Hyaluronidase zu hemmen. Dabei konnte kein Wirkungsunterschied bei beiden Katecholaminen festgestellt werden. Niedrigere Dosierungen zeigten dabei eine stärkere Wirkung als höhere (1 μ bzw. 6 μ). Die Minimaldosis, bei der die hemmende Wirkung einsetzt, beträgt 0,5 μ. Da die Wirkung beider Substanzen erst nach einer gewissen Latenzzeit einsetzt, wird auf eine indirekte Wirkung geschlossen im Sinne entweder einer Gegenregulation oder aber des In-Gang-Setzens einer Reaktionskette. Die Wirkung des Adrenalins, die Hyaluronidase zu hemmen, wurde auch von S o e h r i n g und F r a h m (312) beobachtet, wobei betont wird, daß Unterschiede bezüglich der Wirkung in vivo und in vitro vorhanden sind: auch hier der Hinweis auf die indirekte Wirkung unter Benutzung von Zwischengliedern.

Die Rolle des Salicylates bei der Hyaluronidasehemmung wurde von P e l l o j a (267) eingehend studiert. Da nach diesem Autor die Salicylate die Hemmung der Hyaluronidase nur in vivo, nicht aber in vitro bewirken können, wurde nach Zwischengliedern gesucht, die bei der Versuchsanordnung in vitro fehlen, wodurch der Reaktionsablauf blockiert ist. Da von C o c h r a n u. Mitarb. (6) andererseits gezeigt worden war, daß es in einigen Fällen bei der längeren Salicylat-Behandlung von Patienten mit akutem Gelenkrheumatismus als Nebenwirkung zur Ausbildung eines iatrogenen Morbus Cushing kam (ähnliche Beobachtungen waren auch mit Aspirin und Cortison gemacht worden), wurde die Aufmerksamkeit auf das Hypophysen-Nebennieren-System gelenkt, welches möglicherweise zwischengeschaltet sein könnte. Die histologische Untersuchung der Nebennierenrinde nach Salicylat-Medikation über längere Zeit ergab, eine Hypertrophie der Zellen, welche sich in einer abgegrenzten Zone zwischen der Zona glomerulosa und Zona fasciculata befinden; es waren kleine Zellen vorhanden, zahlreiche Mitosen konnten gesehen werden, das Cytoplasma war intensiv gefärbt. Wurde die Behandlung extrem lange fortgesetzt, hypertrophierten die Zellen der Zona fasciculata

und es konnte ein Verlust an Cholesterin beobachtet werden. Die Zona glomerulosa dagegen war dann wesentlich schmäler, Lipoidgranula fehten völlig. Aus der Tatsache nun, daß die gleichen histologischen Veränderungen auch nach der Behandlung mit ACTH zu finden sind, wird nunmehr geschlossen, daß die Wirkung der Salicylate in einer Stimulierung des Hypophysenvorderlappens und darauffolgender Inkretion von Glucocorticoiden der Nebennierenrinde besteht. Als weitere Stütze seiner Theorie der Zwischenschaltung des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems bei der Wirkung der Salicylate sieht der Autor an, daß durch therapeutische Dosen von Salicylaten in den Nebennieren der Ratte der Ascorbinsäuregehalt absinkt. Diese Depletionswirkung ist proportional der Höhe der Dosis und kann durch Hypophysektomie blockiert werden. (Er verschweigt allerdings auch nicht Beobachtungen, welche das Gegenteil besagen: p-Oxypropriophenon, welches "einige" Hormone des Hypophysenvorderlappens blockieren kann, hat keinen Einfluß auf die Hemmungswirkung der Salicylate.)

P e l l o j a (267) verwendete Ratten als Versuchstiere; Hyaluronidase wurde jeweils in Dosen von 0,5 viscosimetrischen Einheiten in die Haut (intradermal) injiziert. Natriumsalicylat gab er in Dosen von 100 mg /kg Körpergewicht intravenös, 15 Minuten vor der Hyaluronidase-Injektion. Zur Feststellung des spreading-effect wurde die Hyaluronidase mit Tusche vermischt. Die Ergebnisse der Versuche zeigten zuerst, daß bei intakten Ratten durch Salicylate die spontane Ausbreitung eines Tuschefleckes gehemmt wird. Diese Hemmung tritt aber in vielfach stärkerem Ausmaße hervor, wenn auch Hyaluronidase gespritzt worden war. Bei hypophysektomierten Tieren war die spontane Ausbreitung der Tusche gesteigert, eine Änderung der Ausbreitungsgeschwindigkeit nach Zufügung von Hyaluronidase war nicht zu bemerken. Wurde hypophysektomierten Ratten Salicylat verabreicht, wurde die Spontanausbreitung der Tusche gehemmt. Auch bei hypophysektomierten Ratten wurde durch Salicylate die Ausbreitung durch Hyaluronidase gehemmt, jedoch war der Grad der Hemmung geringer, auch konnte beobachtet werden, daß nach 9 Tagen keine Hemmungswirkung der Salicylate mehr festgestellt werden konnte.

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit wichtigste Beobachtung P e l l o j a 's ist aber die, daß Adrenalektomie die Hemmwirkung der Salicylate sowohl auf die spontane Farbstoffausbreitung als auch

die mit Hyaluronidase kombinierte völlig aufhebt.

Zusammenfassend kann den Ergebnissen P e l l o j a 's also entnommen werden, daß wohl die Entfernung der Nebennieren die Hemmwirkung der Salicylate auf die Aktivität der Hyaluronidase aufzuheben vermag, nicht dagegen die Hypophysektomie - diese allerdings mit der Einschränkung, daß die Hemmungsversuche nicht länger als 9 Tage nach der Hypophysektomie vorgenommen werden dürfen. Es konnte ferner festgestellt werden, daß die Entfernung der Nebennieren den Effekt der Hyaluronidase sogar zu steigern vermag. Der Schluß liegt nahe, daß für die Hemmungswirkung der Salicylate die Unversehrtheit und Aktivität der Nebenniere notwendig sei. Inwieweit auch die Hypophyse an dieser Hemmwirkung der Salicylate beteiligt ist oder ob sie überhaupt daran beteiligt ist, wurde von M a t h i e s (227) geklärt, der nachweisen konnte, daß die Hypophyse für diesen Effekt der Salicylate nicht notwendig ist.

Daß die Wirkung von ACTH und von Cortison auf die Aktivität der Hyaluronidase nicht direkt ist, zeigten in-vitro-Versuche, im Verlauf derer nachgewiesen werden konnte, daß weder der einen noch der anderen Substanz eine direkte Hemmungswirkung auf die Hyaluronidase zukommt.

Bereits F e r r a r i und C o s t a (97) brachten die in-vivo-Wirkung der Salicylate auf die Aktivität der Hyaluronidase in Verbindung mit dem Heparin, dessen Hemmungseffekt auf die Hyaluronidase bekannt ist (siehe 299).

Heparin wirkt auf die Hyaluronidase antagonistisch. Auf diese Weise greift es regulierend in das System Hyaluronsäure - Hyaluronidase ein und beeinflußt so den Zustand der Zwischensubstanz (269).

Diese Beobachtungen konnte W i n t e r s t e i n (349) bestätigen. Auch er fand, daß Heparin die Hyaluronidase zu hemmen vermag (siehe 312, 93).

Zu den hyaluronidasehemmenden Substanzen wird von M a t h i e s (227) das Histamin gezählt. Die Wirkung tritt nur in vivo auf und kann durch Antihistaminica blockiert werden. Dagegen aktiviert nach H a a s (124, 126) Histamin die Hyaluronidase, und nach

F a b i n y i (93) besitzt Histamin in vitro keine Wirkung auf die Hyaluronidase: dagegen steigert es nach diesem Autor die Hyaluronidaseaktivität in vivo durch Hemmung des Heparins.

Von H a a s (123, 124) wird (in Übereinstimmung mit seinen Beobachtungen über die Wirkung des Histamins) den Antihistaminicis eine hyaluronidasehemmende Wirkung zugeschrieben. Aber auch hier wird betont, daß eine Wirkung in vitro nicht nachgewiesen werden kann, der Effekt erscheint nur in vivo. Diese Wirkung wird besonders am Pyribenzamin, Antistin und Benadryl festgestellt (siehe auch 137). Nach M a y e r und K u l l (240) sind Antihistaminica in der Lage, den Spreading-Effekt der Hyaluronidase zu hemmen. Dieses wurde von den Autoren insbesondere für Pyribenzamin und Antistin festgestellt, jedoch konnte die Frage, ob die antagonistische Wirkung auf Hyaluronidase und auf Histamin stets gekoppelt ist, nicht entschieden werden.

Über die hyaluronidasehemmende Wirkung des ACTH sowie des Cortisons wurde von S c h o e n und T i s c h e n d o r f (299) berichtet (siehe auch 312). Auch P e l l o j a (267) berichtet über die intensive Hemmwirkung sowohl des ACTH als auch des Cortisons (in vivo) auf den spreading effect der Hyaluronidase in der Haut. Umgekehrt allerdings kann eine lokale Vorbehandlung der Haut über 4 Monate die Wirkung der Hyaluronidase sogar steigern. Jedenfalls konnte nach P e l l o j a auf Grund von experimentellen und klinischen Untersuchungen ein eindeutiger Parallelismus zwischen der Wirkung des Cortisons und der der Salicylate festgestellt werden.

Anders allerdings scheint die Wirkung des ACTH bzw. des Cortisons auf die Hyaluronidase bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen zu sein. Hier konnte kein einheitlicher Effekt beobachtet werden, vielmehr konnten Wirkungssteigerungen, aber auch Wirkungshemmungen beobachtet werden (267, 318).

Eine weitere Substanz, welche die Aktivität der Hyaluronidase hemmen kann, ist das Tokopherol (Vitamin E). Nach F l a s c h e n t r ä g e r (98) fehlt insbesondere beim Vitamin-E-Mangel diese hemmende Wirkung, es kommt zu einer Aufspaltung der Bindegewebssubstanz und zu Ödemen.

Ferner sind auch Morphin, und abgebaute, d.h. depolymerisierte Hyaluronsäure imstande, die Aktivität der Hyaluronidase zu hemmen (299).

Nach W i n t e r s t e i n (349) besitzt Chondroitinschwefelsäure eine noch ausgeprägtere Hemmwirkung auf die Hyaluronidase als das Heparin.

Nach G i b i a n (108) finden sich im Serum bzw. Plasma des Menschen (aber auch bei anderen Säugetieren, vielleicht auch Vögeln und Kaltblütlern) unspezifische Inhibitoren der Hyaluronidase. Diese unspezifischen Serum-Inhibitoren können durch Protamin gefällt werden, ferner durch Toluidinblau (197). Ferner wird vermutet, daß zwischen dem Seruminhibitor und dem Heparin eine nahe Beziehung besteht (110). Dagegen konnte bisher im Seruminhibitor kein Schwefel nachgewiesen werden (258).

Es konnte festgestellt werden, daß der unspezifische Serum-Inhibitor auf die Hyaluronidase nicht nach Art eines Fermentes einwirkt, vielmehr scheint die Reaktion stöchiometrisch abzulaufen. Ein Zusammenhang zwischen der Konzentration des unspezifischen Serum-Inhibitors beim Menschen und dem Alter sowie Geschlecht scheint nicht zu bestehen (211, 212). Dagegen zeigen Schwangere im letzten Drittel der Schwangerschaft erhöhte Werte (128). Bei Ratten wiederum scheint der Inhibitorspiegel proportional dem Alter zu sein (249).

Nach G i b i a n (108, 356) bilden sich ferner durch vorherige Sensibilisierung mit Hyaluronidase bei Tieren (Kaninchen) Antikörper. Allerdings ist bis jetzt die Möglichkeit, daß infolge der Unreinheit der verwendeten Hyaluronidase-Präparate Begleitproteine die eigentliche Antigen-Antikörper-Reaktion auslösen, nicht auszuschließen - die Inaktivierung der Hyaluronidase wäre dann eine Sekundärreaktion. Diese spezifischen Serum-Inhibitoren (=Antihyaluronidasen) sind thermostabil in gewissen Grenzen und laufen bei der Elektrophorese in der γ-Globulinfraktion. Auch ist bis jetzt noch nicht bekannt, ob diese Antigen-Antikörper-Reaktion reversibel ist.

III. Kapitel - Adrenalin

A. Pharmakologie

Adrenalin, ein Wirkstoff des Nebennierenmarkes, ist chemisch ein ß-(3,4-Dioxyphenyl)-ß-oxyäthyl-N-methylamin. Die l-Form ist mit dem natürlich vorkommenden Adrenalin identisch. Das Adrenalin ist nur im Nebennierenmark enthalten, die Nebennierenrinde enthält kein Adrenalin. Nach B a r g e r (16) beträgt der Adrenalingehalt der ganzen Nebenniere

beim Pferd	46 - 53	γ/kg Körpergewicht
Schwein	84 - 94	" "
Mensch	100 - 130	" "
Schaf	100 - 275	" "
Hund	140 - 260	" "
Ratte	640	" "

Weitere Angaben über den Adrenalingehalt der Nebennieren verschiedener Tiere stammen von v. E u l e r (90). Danach enthält die Nebenniere des Menschen 0,3 bis 0,8 mg/g Adrenalin, des Meerschweinchens 0,5 mg/g und der Ratte 0,9 mg/g. Nach E i c h h o l t z (81) beträgt der Gehalt der Nebenniere an Adrenalin 8-9 mg. Dabei werden unter physiologischen Bedingungen 0,1 - 0,2 γ/min/kg ins Blut abgegeben. Es ist auffallend, daß das absolute Körpergewicht in umgekehrtem Verhältnis zum Adrenalingehalt pro Gewichtseinheit des Körpergewichtes steht. Allerdings findet sich Adrenalin nicht nur im Nebennierenmark, sondern auch im gesamten chromaffinen Gewebe.

Beim menschlichen Neugeborenen ist im Nebennierenmark nur wenig Adrenalin enthalten, es findet sich dagegen zum größten Teil im Paraganglion aorticum.

Die Biogenese des Adrenalins erfolgt in der Hauptsache vom l-Tyrosin aus über l-Dopa und Dopamin zum Noradrenalin. Aus diesem geht dann das Adrenalin durch Methylierung hervor (34).

K o n s c h e g g (190) hat gefunden, daß das Adrenalin im Blut an Lipoid gebunden vorkommt. Die Wirksamkeit des Adrenalins wird durch die Lipoide verstärkt. K o n s c h e g g nimmt daher an, daß infolge Änderung des Adrenalin-Lipoidkomplexes zugunsten der

Lipoide eine verstärkte vasokonstriktorische Wirkung des Blutes entsteht.

Nach B l a s c h k o (34) wird das Adrenalin (wie übrigens auch das Noradrenalin) in einer bestimmten Zelltype des chromaffinen Gewebes gespeichert, in der es in einer inaktiven Form vorkommen soll. Ferner nimmt B l a s c h k o (34) an, daß diejenige Zelltype, welche das Noradrenalin enthält, auch mit einem Mechanismus ausgestattet sein muß, der es gestattet, die Methylierung des Noradrenalins zu ermöglichen. Innerhalb der chromaffinen Zelle befindet sich das Adrenalin in den Granula (33), welche wahrscheinlich von einer Membran umgeben sind, so daß das Adrenalin nicht ohne weiteres seine Wirkungen entfalten kann. Die Freisetzung kann auf zwei verschiedenen Wegen erfolgen: einmal können die Granula als Ganzes aus der chromaffinen Zelle sezerniert werden, oder aber das Adrenalin wird schon innerhalb der Zelle freigesetzt. Ähnliche Beobachtungen über das Vorkommen von Adrenalin sowie Noradrenalin wurden auch von B ä n d e r (14) gemacht. Danach findet sich das Adrenalin in den pikrinophilen P-Zellen des Nebennierenmarkes.

Adrenalin findet sich außerdem in den Blutplättchen, aus denen es extrahiert werden konnte (37).

Zusammenfassend kann man sagen, daß Adrenalin (ebenso wie Noradrenalin) nicht nur im Nebennierenmark gebildet werden kann bzw. vorkommt, sondern an allen adrenergischen Nervenendigungen in der Peripherie des Körpers (220).

Auch S c h ü m a n n (300) fand mit Hilfe der Differentialzentrifugation, daß die chromaffinen Granula nicht homogen sind, sie unterscheiden sich vielmehr durch ihre Dichte. Die Granula von geringerer Dichte enthalten nur Adrenalin, während die von höherer Dichte reines Noradrenalin enthalten.

Nach C a r l s s o n und H i l l a r p (52) befinden sich große Mengen von Adenosintriphosphat in den Granula des Nebennierenmarkes und dieser Energieträger soll bei den Vorgängen der Speicherung und Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin mitwirken. Da Reserpin nun imstande ist, diesen Mechanismus zu blockieren, wurde untersucht, ob sich der Adrenalingehalt des Nebennierenmarkes nach Reserpingabe verändert. Es wurde festgestellt, daß bei den mit Reserpin behandel-

ten Kaninchen (5 mg/kg) überhaupt keine Katecholamine im Nebennierenmark mehr anwesend waren.

v. E u l e r (89) nimmt auf Grund der Tatsache, daß Adrenalin und auch Noradrenalin konstant im Urin unter normalen Bedingungen vorhanden sind, an, daß beide Amine wahrscheinlich kontinuierlich im Organismus freigesetzt werden. Eine Ausschüttung bzw. Freisetzung kann durch verschiedene Stoffe erfolgen. Zum Beispiel erwähnt N e u m a n n (257) die Freisetzung von Adrenalin durch hohe Dosen von Bienengift. Ferner können Acetylsalicylsäure, auch Hydrocortison eine Katecholaminausschüttung aus den Nebennieren verursachen (weitere Wechselbeziehungen zwischen verschiedenen Pharmaka zu Adrenalin in Hinsicht auf ihre Adrenalin-freimachende Wirkung siehe weiter oben).

S c h a u m a n n (294) stellte fest, daß Morphin ebenfalls eine Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin in den Nebennieren verursacht.

V o g t (329) berichtet über die "Sympthin"-freisetzende Wirkung von Äther, Insulin, Nicotin, Morphin und ß-Tetrahydronaphthylamin aus dem Gehirn, wobei sie feststellt, daß dieselben Substanzen auch imstande sind, die Inkretion der Hormone des Nebennierenmarkes zu fördern (unter "Sympathin" versteht V o g t eine Mischung von wenig Adrenalin und überwiegend Noradrenalin).

Daß auch ein sehr wirksamer Histamin locker, Compound 48/80, Katecholamine freizusetzen vermag, fanden H ö g b e r g und H i l l a r p (148). Die Forscher verwendeten Granula aus dem Nebennierenmark des Rindes - diese Granula wurden nach einer von H i l l a r p , L a g e r s t e d t und N i l s o n (146) angegebenen Methode isoliert - und inkubierten sie mit verschiedenen Mengen von Compound 48/80 bei 33°C 30 Minuten lang. Dabei konnte eine Freisetzung von Katecholaminen festgestellt werden. Allerdings war diese Freisetzung mengenmäßig gering, selbst wenn hohe Konzentrationen Compound 48/80 verwendet worden waren, sie ging sehr langsam vor sich und war stark temperaturabhängig.

Bereits oben wurde die Feststellung von V o g t erwähnt, daß Insulin eine Adrenalin-freisetzende Wirkung besitzt. Weitere Untersuchungen, welche von H o l z b a u e r und V o g t (159) gemacht

wurden, zeigten, daß intravenöse Injektionen von Insulin (0,2-2,1 IE/kg) konstant einen Adrenalinanstieg im Plasma von Hunden zur Folge hatten, wobei die Adrenalinkonzentrationen bis zu 6,4 µg/l anstiegen. Noradrenalin wurde in der Insulin-Hypoglycämie nicht gefunden.

Das Nebennierenmark ist als Bestandteil des Sympathicus an der Erregungslage des Individuums beteiligt. Elmadjian u. Mitarb. (85) haben festgestellt, daß das Ausscheidungsverhältnis von Adrenalin zu Noradrenalin im Urin je nach der Stimmungslage wechselt: so werden relativ doppelt so große Mengen Noradrenalin als Adrenalin bei aktiver, aggressiver Stimmung ausgeschieden, während z.B. Patienten mit endogenen Depressionen, welche durch intensive ärztliche Befragung in Erregung versetzt worden waren, eine wesentlich stärkere Adrenalinausscheidung im Urin zeigten, wogegen sich die Noradrenalinausscheidung nicht wesentlich veränderte.

Die Wirkung des Adrenalins auf die Gefäße besteht nicht, wie früher angenommen wurde, in einer einfachen Verengung: vielmehr wirkt das Adrenalin in physiologischen Dosen als Blutverteiler, indem es bei Bedarf die Blutdepots entleert und das Blut in die aktiven Stromgebiete verlagert (220). Über die Erhöhung der Pulsfrequenz entsteht dann ein Minutenvolumenhochdruck, im Gegensatz zum Noradrenalin, dessen rein konstriktive Wirkung einen Widerstandshochdruck mit verkleinerter Amplitude zur Folge hat (156). Die blutverteilende Wirkung des Adrenalins beruht u.a. auf der Eigenschaft dieses Katecholamins, sowohl vasokonstriktorisch als auch vasodilatatorisch auftreten zu können. Die Vasokonstriktion betrifft hauptsächlich die Hautgefäße, während die vasodilatatorische Komponente des Adrenalins die Muskelgefäße beeinflußt, insbesondere die Kapillaren; ferner kann Adrenalin arterio-venöse Anastomosen eröffnen (156).

Die erhöhte Förderleistung des Herzens und die vermehrte Durchblutung der Gefäße des quergestreiften Muskels sind begleitet von einer Intensivierung des Stoffwechsels, als deren Folge u.a. eine Hyperglykämie und eine Erhöhung des Grundumsatzes auftritt: so erscheint uns das Adrenalin als der ureigentliche Vertreter des ergotropen, sympathischen Systems, "als der große Systemstoff, der - wenn er aus dem Nebennierenmark zur Ausschüttung gelangt - auf dem Blutwege alle Sympathikusfunktionen anfacht" (156). Adrenalin wird also nach

all seinen soeben angeführten pharmakologischen Eigenschaften, vorzüglich geeignet sein, bei plötzlichen hohen Anforderungen an den Organismus, z.B. wenn in kurzer Zeit große Muskelkräfte benötigt werden, in die Blutbahn ausgeschüttet zu werden. So ist Adrenalin das Hormon der "Notfallsfunktion", wie es C a n n o n bezeichnet hat.

Daß Adrenalin auf die Permeabilität der Gefäße, insbesondere des Lungengefäßsystems, im Sinne einer Durchlässigkeitssteigerung einwirkt, wurde von R i e c h e r t (276) nachgewiesen. Er setzte mit 5 mg/kg Adrenalin i.m. ein toxisches Lungenödem, welches innerhalb von 8 min zum Tode des Versuchstieres führte. Da er nun mit Hilfe von 5 mg/kg Gynergen in der Lage war, dieses Adrenalin-Lungenödem zu verhindern, schloß er daraus, daß mit diesem Gynergentest die Möglichkeit bestehe, die Ödeme in ihrer Genese zu differenzieren, d.h. den Nachweis zu erbringen, ob die Auslösung dieses Ödems über den Sympathicus erfolgte oder nicht. Und er schloß aus diesen Versuchen weiterhin, daß Adrenalin bzw. der Sympthicus die Permeabilität des Lungeagefäßsystems vergrößere.

Bereits im Jahre 1902 hatten H e r t e r und R i c h a r d s (142) und ein Jahr darauf V o s b u r g h und R i c h a r d s (333) festgestellt, daß intraperitoneale Gaben von Adrenalin einen merklichen Anstieg des Blutzuckers zur Folge haben, wobei angenommen wurde, daß die Quelle dieser Hyperglykämie die Leber sei. Gleichzeitig wurde eine Verkürzung der Gerinnungszeit festgestellt, über die wir weiter unten berichten werden.

Das Adrenalin greift in den Stoffwechsel der Kohlenhydrate vielfach ein: es beschleunigt den Abbau und hemmt die Speicherung des Glykogens, es hemmt die Glykolyse, indem es die daran beteiligten Katalysatoren Hexokinase und Phosphohexokinase blockiert, es unterdrückt die Glucuronsäurebildung (122). Gleichzeitig kommt es zur Glycogenolyse in der Muskulatur, die nach E d l b a c h e r - L e u t h a r d t (79) sowie M e y t h a l e r und K ü h n l e i n (248) nicht bis zur Glucose, sondern bis zur Milchsäure geht, wodurch ein Anstieg des Milchsäuregehaltes im Blut entsteht. Paradoxerweise findet man nach Abklingen der Adrenalinwirkung im Organismus, daß in der Bilanz zwar das Muskelglycogen vermindert, das Leberglycogen jedoch vermehrt ist. Diese Verschiebung des Glycogens aus dem Muskel in die

Leber (C o r i -Zyklus), geht über die Milchsäure, aus der das Leberglycogen resynthetisiert wird (248).

Die Einwirkungen des Adrenalins auf die glatte Muskulatur bestehen nach H a u s c h i l d (137) in einer Erschlaffung der Bronchialmuskulatur, einer Hemmung des Tonus und der Peristaltik der Muskulatur des Magen-Darm-Traktes (allerdings wird der Sphinkter ileocoecalis kontrahiert!), die Pilomotoren werden kontrahiert - es entsteht eine Gänsehaut, der Samenblasenmuskel wird gehemmt, die Pupille wird erweitert, die Kontraktion des M ü l l e r 'schen Muskels führt zu Exophthalmus.

An dieser Stelle muß betont werden, daß eine scharfe Unterscheidung getroffen werden muß zwischen den Dosen, die sich im physiologischen Bereich bewegen und denen, die bereits "pharmakologische" sind: niedrige Adrenalindosen verursachen im allgemeinen keine Blutdruckerhöhung, sie erhöhen aber auf jeden Fall das Minutenvolumen durch die Tachycardie. Der an sich zu erwartende Minutenvolumenhochdruck wird bei kleinen Dosierungen durch die Gefäßerweiterung ausgeglichen. Ferner werden die Blutdepots entleert und dadurch eine Vergrößerung der zirkulierenden Blutmenge erreicht. Aus all dem geht, wie bereits oben erwähnt, hervor, daß es sich beim Adrenalin um das typische "Mehrleistungshormon" C a n n o n 's handelt (137). Dagegen führen höhere Adrenalindosen zu kräftigem Blutdruckanstieg, u.a. werden als Anpassung an den erhöhten Blutbedarf die Coronarien erweitert und die Reizleitung wird verbessert (137).

Die Wirkung des Adrenalins auf das weiße Blutbild besteht in einer Lymphopenie, einer Neutrophilie und einer Eosinopenie (89). Insbesondere ist von Interesse die Eosinopenie, von der angenommen wurde, daß es sich hierbei um einen indirekten Effekt des Adrenalins über das ACTH und die Glucocorticoide der Nebennierenrinde handelte. Dagegen stellte T h o r n (321) fest, daß Adrenalin die Eosinopenie auch bei Patienten mit kompletter bilateraler Adrenalektomie hervorrufen kann. Er schlägt daher vor, die Adrenalin-Eosinopenie als ein Phänomen zu betrachten, das unabhängig von der Aktivierung der Nebennierenrinde auftritt. Auch K a r k und M u e h r c k e (181) fanden, daß Adrenalin die Eosinopenie in Abwesenheit sowohl der Hypophyse als auch der Nebenniere hervorrufen kann. Trotzdem sind die Autoren der Meinung, daß trotzdem die Anwesenheit der NNR-Hormone zur Erzeu-

gung der Eosinopenie notwendig sei, da nach R o c h e u. Mitarb. (281) das Adrenalin bei unbehandeltem Morbus Addison keine Eosinopenie macht. K a r k und M u e h r c k e stellen die Theorie auf, daß die Wirkung von Cortison und Adrenalin auf die zirkulierenden Eosinophilen wahrscheinlich durch die Lunge vermittelt wird, welche bekanntlich nach B i e r m a n u. Mitarb. (31) Leukocyten abfängt und zerstört. Das Adrenalin könnte daher an der Abfangwirkung der Lunge beteiligt sein und vielleicht zerstören dann die Hormone der Nebennierenrinde die Eosinophilen. Entgegen der Ansicht von T h o r n (321) stellten J a c o b s o n und H a r t l i n g (165) fest, daß Adrenalin nach Adrenalektomie keine Eosinopenie bewirkt, desgleichen auch nicht nach Hypophysektomie, was nach Ansicht dieser Forscher eben doch auf eine Beteiligung des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems hinweist. Sympathicolytica können die Adrenalin-Eosinopenie nach S a w y e r u.a. (288) mehr oder weniger komplett aufheben, auch ganglienblockierende Substanzen wie das Tetraäthylammoniumbromid haben nach A r t u n k a l u.a. (8) die gleiche Wirkung. G e r h a r d u c c i (106) fand, daß die ACTH-Eosinopenie durch gleichzeitige Gabe von Dihydroergotamin aufgehoben werden konnte.

Ob Adrenalin das humorale Bindeglied zur Hypophyse darstellt, sucht L o n g (214) zu beantworten: die Depletion des Cholesterins und der Ascorbinsäure der Nebenniere durch Adrenalin, das Absinken der Anzahl der zirkulierenden Lymphozyten und Eosinophilen, scheinen alle auf eine Stimulierung des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems hinzudeuten, denn alle diese Erscheinungen werden nach L o n g (214) bei adrenalektomierten bzw. hypophysektomierten Tieren nicht beobachtet. L o n g erklärt sich die damit zusammenhängenden Phänomene so, daß Adrenalin tatsächlich die Nebennierenrinden-Inkretion durch Stimulierung der ACTH-Inkretion anrege. Da es aber gleichzeitig eine Steigerung des Intermediärstoffwechsels verursache, werden auch die Nebennierenrinden-Steroide durch den Organismus in vermehrtem Maße ausgenutzt. In der Bilanz erscheint demnach dadurch, daß die vermehrte Produktion durch stärkeren Verbrauch ausgeglichen wird, nur eine geringe oder gar keine Veränderung im Blutspiegel. Diese Ansicht von L o n g (214), daß Adrenalin eine Ausschüttung von Cortison über die Freisetzung von ACTH zur Folge habe, stellt wohl die zur Zeit noch gültige Lehrmeinung dar. Dagegen zeigten Versuche von S c h l i e r f (298) an Hand des Beispieles der Hyaluronidasehemmung,

daß diese während der Dauerinfusion mit Adrenalin erhalten bleibt, auch wenn die Versuchstiere hypophysektomiert waren. Also scheint der Weg über das ACTH nicht nötig zu sein, um eine Cortisonausschüttung zu bewirken. Dagegen scheint eine direkte Einwirkung des Adrenalins auf die Nebennierenrinde im Sinne einer Freisetzung von NNR-Hormon zu bestehen, wie auch bereits auf Grund von Tierexperimenten von O k i n a k a (259) festgestellt worden war.

Der Abbau des Adrenalins geht nach H a u s c h i l d (137) durch Demethylierung über Noradrenalin zum Adrenochrom. Diese Stufe wird katalysiert durch Phenoloxydasen (allerdings in vitro!). Nach K r a t o c h v i l u. Mitarb. (193) wird die Inaktivation des Adrenalins in der Leber durch die Aminoxydase bewirkt; nach seinen Befunden ist der Abbau des Adrenalins, insbesondere aber des Noradrenalins, bei Leberschädigungen stark vermindert. K u s c h k e und v. F i f f u r t h (201) machen ebenfalls die Monoaminoxydase für den Abbau des Adrenalins verantwortlich. Auch R i t z e l , H u n z i n g e r und S t a u b (279) nehmen an, daß die Entmethylierung des Adrenalins der erste Schritt im Abbauvorgang ist. Z e l l e r , S t e r n und B l a n k s m a (354) nehmen für die Monoaminoxydase sogar einen weiteren Wirkungsbereich an, da sie diese nicht nur für den Abbau des Adrenalins, sondern auch für den des Histamins verantwortlich machen.

Nach v. E u l e r , L u f t u. S u n d i n (92) wird 0,5 bis 1% des s.c. oder i.v. injizierten Adrenalins in freier Form im Urin ausgeschieden. Das in gebundener Form ausgeschiedene Adrenalin beträgt ca. 6%. Während Muskelarbeit ist die Ausscheidung um das 5 bis 10fache erhöht (91). Die Bindung des Adrenalins im Urin erfolgt an schweflige Säure, Glukuronsäure oder Phenole (265).

Nach B l a s c h k o (35) wird das Katecholamin vermutlich vorwiegend in der Leber durch die Monoaminoxydase abgebaut, d.h. oxydativ desaminiert, was Beobachtungen über die Ausscheidung von Dioxyphenylessigsäure und verwandten Stoffwechselprodukten wahrscheinlich machten.

H a u s c h i l d (137) dagegen nimmt an, daß der Abbau des Adrenalins durch Phenoloxydasen bewirkt wird, wobei das Adrenochrom als erstes faßbares Abbauprodukt anzusehen wäre, betont jedoch, daß es sich hierbei um in-vitro-Versuche handelt.

B. Rückwirkung des Adrenalins auf seine Freisetzung

M a l o r n y (220) beobachtete, daß die fortlaufende Registrierung des Blutdruckes an Katzen während Infusionen von Adrenalin (1 γ/kg/min) rhythmische Anstiege und darauffolgendes Absinken des Blutdruckes ergab. Diese Phasen dauerten jeweils eine Minute, so daß der Anschein erweckt wurde, "als ob alle Minuten ein Adrenalin-Stoß in die Blutbahn gelangt wäre. Und doch erfolgte die Infusion ganz kontinuierlich." Nach M a l o r n y ergeben sich zwei Erklärungsmöglichkeiten dieses Phänomens: einmal könnten gegenregulatorische Mechanismen einsetzen, es könnten die Pressorezeptoren rhythmisch gereizt werden. Jedoch hat auch die zweite Möglichkeit, daß die Nebenniere zur Adrenalinausschüttung angeregt wird, viel für sich, wird doch diese Rhythmik durch Adrenalektomie unterbrochen. Die gleichen Beobachtungen wurden von M a t h i e s (227) gemacht, der feststellte, daß die Hyaluronidasehemmung bei adrenalektomierten Ratten nach i.v. Dauerinfusionen über 2 h erst 15 - 45 min nach Absetzen der Infusion eintrat. Erzeugte man bei adrenalektomierten Ratten während der Dauerinfusion kurzzeitig Konzentrationserhöhungen des Adrenalins, so trat die Hyaluronidasehemmung ca. 15 - 45 min nach der Konzentrationserhöhung, aber noch während der Adrenalin-Dauerinfusion ein. M a t h i e s schließt daraus, daß die Hyaluronidasehemmung immer nach einem Absinken des Adrenalinspiegels auf ein niedrigeres Niveau eintritt, wobei das absolute Niveau ohne Bedeutung ist. Bei intakten Ratten aber tritt die Hyaluronidasehemmung bereits während der Dauerinfusion mit Adrenalin ein. Es kann daher angenommen werden, daß die Adrenalinzufuhr auf irgendeinem Wege, z.B. über eine Rindenstimulierung, Adrenalin zusätzlich aus der Nebenniere freimacht. Da die Entfernung der Hypophyse auf diese zusätzliche Adrenalinausschüttung keinen Einfluß ausübt, bleibt nur noch die Annahme, daß das Adrenalin direkt die Nebenniere zur Ausschüttung von Adrenalin bringt. (M a t h i e s 222). Allerdings ist diese Annahme nicht unbestritten geblieben (74, 41).

C. Wirkung des Adrenalins auf Heparin bzw. die Gerinnung

Bereits im Jahre 1903 fanden V o s b u r g h und R i c h a r d s (333), daß die Zufuhr von Adrenalin beim Hunde die Blutgerinnung beschleunigt. Später konnte von den V e l d e n (332) diese Befunde durchaus bestätigen. C a n n o n (51a) zeigte, daß nicht nur Adrenalin selbst eine schnellere Gerinnung des Blutes bewirkte, sondern auch faradische Reizung sympathischer Nerven, ferner Erregung, Schmerz und Angst die gleiche Wirkung zeigte. G r a b f i e l d (116) fand, daß Adrenalin eine Vermehrung der Prothrombinmenge im Blute bewirke und daß dadurch die verkürzte Gerinnungszeit zustande komme. Erst 1951 konnten C o n s t a n t i n i und T i n t o r i (62) zum ersten Male eine Abnahme der Heparinaktivität nach großen Operationen nachweisen, wobei angenommen werden darf, daß sich postoperativ größere Mengen Adrenalins im Blute befinden.

D o n z e l o t und K a u f m a n n (73) postulierten dann im Jahre 1952 einen Antagonismus zwischen Adrenalin und Heparin: sie stellten die gerinnungshemmende Wirkung des Heparins dar als eine Folge seiner starken elektrischen Ladung; die Sympathicusreizung besitzt dann einen entgegengesetzten bioelektrischen Effekt, woraus sich der Antagonismus nach Ansicht dieser Autoren möglicherweise herleiten ließe.

Nach F r i e d l ä n d e r (102) wird die hämostyptische Wirkung des Adrenalins nicht durch das Adrenalin selbst, sondern durch sein Abbauprodukt, das Adrenochrom verursacht, wobei der Angriffspunkt in das periphere Gefäßsystem verlegt wird, wo die "physiologischen Hämostasereaktionen beschleunigt werden".

Über den Wirkungsmechanismus dieser Abbauprodukte des Adrenalins, des Adrenochroms und seines Semicarbazons, des Adrenoxyls, haben K u s c h i n s k y , H i l l e und S c h i m a s s e k (200) folgende Vorstellung: Adrenochrom und Adrenoxyl setzen, nach den Untersuchungen von K u s c h i n s k y , H i l l e und E m m e r i c h (199), Histamin frei und dieses verkürzt dann die Gerinnungszeit. Durch Blockierungsversuche mit Antihistaminica wurde diese Annahme wahrscheinlich gemacht.

C h w a l l a (59) wies an Hand von Sektionen nach, daß zwischen einer Nebennierenüberfunktion und Thrombose bzw. Embolie ein Zu-

sammenhang besteht. "Die Morphologie führt ... zu dem Ergebnis, daß unter dem Einfluß einer Überfunktion der Nebennieren ... auffallend häufig Thrombosen und Embolien auftreten. Überall überwiegt dabei das weibliche Geschlecht ..."(59). Auch das Gegenteil, daß nämlich die hypoadrenalen Tuberkulösen und Unterernährte selten Embolien bekommen, stellt C h w a l l a auf Grund seiner Sektionsergebnisse fest.

Daß die Sympathicolytica einen gerinnungshemmenden Einfluß ausüben, hatten bereits D o n z e l o t und K a u f m a n n (73) festgestellt.

Allerdings ist die Wirkung des Adrenalins nach C a n n o n und G r a y (51) auf die Gerinnungszeit keine konstante Größe, sondern sie ist abhängig von der Dosis Adrenalin, die gegeben wird. Nach den beiden Autoren verkürzen lediglich kleine "physiologische" Dosen die Gerinnungszeit, während große Dosen den umgekehrten Effekt besitzen. Dieses stellte auch P e r l i c k (269) fest.

Nach S c h w a r z , U s t e r i und K o l l e r (302) vermindert Adrenalin die Heparinansprechbarkeit, welche die Autoren mit Hilfe des Heparintoleranztestes nach D e T a k a t s prüften.

Diesen vielen Beobachtungen über die heparinhemmende bzw. gerinnungsfördernde Wirkung des Adrenalins stehen verhältnismäßig wenige Feststellungen über die umgekehrte Wirkung entgegen:
H a l s e (133) fand, daß die üblichen therapeutischen Dosen von Sympathicomimetica, im Gegensatz zu den Tierversuchen, "eine recht erhebliche Hypoprothrombinämie" verursachen, und er stellt weiter fest, daß den vegetativen Impulsen auf die Blutgerinnung eine große Bedeutung zukommt, indem in der sympathicotonen Phase eine Hypoprothrombinämie, in der vagotonen Phase dagegen eine Hyperprothombinämie zu finden ist. Jedenfalls war H a l s e bereits 1946 zu der Einsicht über die Bedeutung des sympathischen Nervensystems für die Gerinnung des Blutes gelangt. Aber er ist sich bewußt und drückt es auch aus, daß die einfache polare Gegenüberstellung von ergotroper und trophotroper Reaktionslage dem komplizierten Geschehen sicherlich nicht völlig gerecht wird. Und so kommt P e r l i c k (268) zum Schluß, daß ein gleicher Reiz durchaus verschiedene Reaktionen des vegetativen Nervensystems auszulösen vermag und zwar ist das Ausmaß

der Gegenregulationsmechanismen jeweils abhängig von der Ausgangslage des betreffenden Organismus in neurohumoraler Beziehung.

Auch die von C a n n o n und G r a y (51) beobachtete Verlängerung der Gerinnungszeit des Blutes bei Zufuhr von hohen Dosen Adrenalin ist ein weiteres Beispiel dafür, daß Adrenalin doch nicht nur gerinnungsfördernde Wirkung hat.

D. Wirkung des Adrenalins auf das Histamin

Im Jahre 1940 fanden E i c h l e r und B a r f u s s (83), daß Dauerinfusionen hoher Adrenalinmengen bei Katzen einen Anstieg des Plasmahistamins zur Folge hatten. Die Normalwerte für Plasmahistamin bei der Katze werden darin mit 0,04 - 0,05 γ/ccm angegeben (bestimmt nach der Methode von C o d e). Die Adrenalindosen betrugen im Durchschnitt 16,0 γ/kg/min. Dabei konnten nun Anstiege des Plasmahistamins bis zu 0,4 γ/ccm beobachtet werden. Allerdings wurden bei diesen Versuchen toxische Adrenalindosen verwendet, so daß die Versuchstiere zumeist Lungenödeme bekamen. Das freigesetzte Histamin scheint nach diesen Forschern teils aus der Lunge, teils aus der Peripherie (insb. Muskulatur) zu stammen. Ausgehend von diesen Experimenten am Tier wurden im Jahre 1946 von S t a u b (314) Versuche am Menschen unternommen. Es wurden 0,1 bis 0,2 mg Adrenalin intravenös gegeben und die Plasmahistaminbestimmungen wurden nach der Methode B a r s o u m - G a d d u m in der Modifikation von C o d e vorgenommen. Dabei wurde von S t a u b gefunden, daß ein Teil der Versuchspersonen bereits während der Adrenalininjektion einen Anstieg des Plasmahistamins um ca. 10 γ% zeigte, das Maximum wurde gegen Ende der Injektion erreicht, der Abfall zur Norm war innerhalb 10 min wieder erreicht. Dieser Histaminanstieg auf Adrenalininjektion zeigte sich aber individuell außerordentlich verschieden, es gab Histaminanstiege um das Mehrfache des Ausgangswertes, aber es wurden auch nur geringe oder fehlende Histaminanstiege beobachtet. S t a u b schließt aus seinen Versuchen am Menschen, daß die Adrenalinwirkung zu einer Histaminausschüttung im Sinne einer Gegenregulation führen kann, wobei behauptet wird, daß dieser Effekt sowohl nach therapeutischen als auch nach physiologischen Dosen auftreten kann. Auch in einer zweiten Versuchsreihe konnte S t a u b (315) durch Injektionen von 0,2 mg Adrenalin intravenös einen Anstieg des Histamingehaltes des Blutplasmas um das 2-3fache des Ausgangswertes (normal ca. 2-10 γ%) erzielen.

Diese Versuchsergebnisse sind allerdings nicht unwidersprochen geblieben. So konnten M o n g a r und S c h i l d (252) bei Infusionen von 20 bzw. 10 γ/min Adrenalin keine nennenswerten Veränderungen des Pasmahistaminspiegels beobachten. Bei der Kritik der S t a u b 'schen Versuche nehmen die Forscher an, daß S t a u b bei seinen Plasma-Histaminbestimmungen möglicherweise eine "Histaminaktivität" schätzte, zu der das Histamin selber nur einen kleinen Teil beigetragen hatte. Der Histamingehalt wurde von M o n g a r und

S c h i l d biologisch am Meerschweinchenileum nach der Methode S c h i l d getestet. Auch die Ruhewerte, die S t a u b angegeben hatte (2 - 10 µ%) werden als zu hoch angesehen. Möglicherweise sei eine unvollständige Trennung der Leukocyten vom Plasma an den hohen Histaminwerten schuld, denn nach M o n g a r und S c h i l d enthalten die Leukocyten ein Vielfaches der Histaminmenge des Plasmas und nach B a u r und S t a u b (20) findet in den Leukocyten gerade ein Histaminanstieg nach Adrenalininfusionen statt.

M u n r o (254) schließt sich der Ansicht von M o n g a r und S c h i l d an. Obwohl die normale Antwort der Darmmuskulatur auf Adrenalin die Erschlaffung ist, konnte M u n r o nachweisen, daß das terminale Segment des Meerschweinchenileums auf die Zufuhr von Adrenalin mit Kontraktion antwortet. Die Annahme, daß nun eine Freisetzung von Histamin durch das zugeführte Adrenalin die Kontraktion bewirke, konnte durch Blockierungsversuche mit Antihistaminica (Benadryl, Antistin) widerlegt werden. So schreibt M u n r o , daß die Ergebnisse nicht die Ansicht stützen, "daß die motorische Antwort auf Adrenalin indirekt hervorgerufen wird durch eine Freisetzung von Histamin". Vielmehr hält M u n r o dieses Phänomen für eine direkte Wirkung des Adrenalins auf diese besondere Region der glatten Muskulatur des Dünndarms vom Meerschweinchen.

W h e l a n (344) untersucht die Wirkung intravenös infundierten Adrenalins auf den Blutdurchfluß des Vorderarms, findet einen Dilatationseffekt auf die Gefäße mit nachfolgendem Ansteigen des Blutdurchflusses und stellt die beiden Ansichten von S t a u b über eine Histaminfreisetzung durch Adrenalin (siehe oben) und die Kontrollversuche von M o n g a r , bei welchen keine Veränderung des Plasmahistaminspiegels nach Adrenalin gefunden werden konnte, einander gegenüber.

B u r n und D a l e (45) jedoch sind der Ansicht, daß es doch eine funktionelle Wechselwirkung geben müsse zwischen dem Adrenalin einerseits und einem histaminartigen Prinzip bzw. dem Histamin andererseits in dem Sinne, daß jede der beiden Substanzen, wenn sie in kleinen Dosen injiziert wird, einen beschleunigten Ausstoß ihres Antagonisten zur Folge hat; und zwar sollen geringe Adrenalindosen einen Effekt verursachen, der in erster Linie Histamincharakter trägt. B u r n und D a l e gehen sogar so weit, daß sie diesen Antagonismus

als physiologisch ansehen. Sie sind mit D a l e und R i c h a r d s (69) der Ansicht, daß es sich bei diesem Mechanismus um eine Art Feinregulation des Kapillarkreislaufes handelt. Als Quelle für diesen "histaminähnlichen" Antagonisten des Adrenalins wird die Lunge angenommen.

H a u s c h i l d (137) ist der Meinung, daß Adrenalin die durch Histamin ausgelöste Gefäßerweiterung beseitigen kann, ohne jedoch daraus auf einen bereits im physiologischen Bereich wirksamen Mechanismus zu schließen. Daß Adrenalin imstande ist, den Histaminkrampf des isolierten Meerschweinchendarmes zu lösen, stellte u.a. bereits S a r r e (283) im Jahre 1948) fest.

Die Histaminausschüttung durch Adrenalin wird auch von B i r c h e r und S c h a l c h (32) anerkannt, wobei diese Autoren im Zusammenhang mit der Diskussion der Allergieätiologie auf die vegetativen Einflüsse insbesondere sympathischer Art hinweisen.

Nach H a a s (123) können unter anderen Substanzen wie Curare, Cholin, auch Adrenalin und Noradrenalin Histamin freisetzen. Diese Histaminfreisetzung durch Adrenalin konnte auch an der isolierten Lunge nachgewiesen werden. Der Ausstoß von Histamin ins Blut wird aber, so wird bei fast sämtlichen Autoren betont, im Sinne einer zweckmäßigen Gegenregulationsmaßnahme des Organismus auf die Zufuhr von Adrenalin (sowohl von außen her als auch vom Organismus selbst) verstanden, d.h. der Organismus versucht, die Wirkung des Adrenalins durch Freisetzung von Histamin aufzuheben, so daß im Endeffekt, in der Bilanz also, die Wirkung Null erzielt wird (im Idealfall natürlich).

So weist z.B. H a a s (123) darauf hin, daß das Adrenalin nur dort dem Histamin entgegenwirken kann, wo es " einen gegensätzlichen Funktionsablauf in Gang setzt, durch den es die Histaminwirkung auslöscht oder mindert".

Nach H u t t r e r (164) ist die Produktion des Herzmuskels an Histamin immer dann gesteigert, wenn das Herz zu stärkerer Arbeit veranlaßt wird, wie es z.B. bei der Adrenalin-Tachycardie der Fall ist.

Neben anderen spezifischen Histaminlockern, wie z.B. Compound 48/80, schreibt R o c h a e S i l v a (280) auch dem Adrenalin eine histaminfreisetzende Wirkung zu, insbesondere aus der quergestreiften Muskulatur und aus der Haut der Ratte, wobei über den Mechanismus

der Histaminausschüttung weiter unten noch zu berichten sein wird.

Über den Wirkungsmechanismus der Antagonisten Adrenalin und Histamin ist M a l o r n y (220) der Ansicht, daß es sich hierbei um eine kompetitive Verdrängung an den sympathischen Rezeptoren handeln dürfte und er fährt fort: "Dieses Verdrängungsphänomen kann als Musterbeispiel für den im tierischen Organismus dauernd stattfindenden Kampf um die Rezeptoren gelten."

Auch G u g g e n h e i m (122) erkennt die Wechselbeziehung zwischen Histamin und den sympathicomimetischen Aminen an und er weist auf die durch Adrenalin-Injektion bewirkte Histaminmobilisation hin. Nach seinen Angaben erhöht sich der Plasmahistaminspiegel nach intravenöser Injektion von 0,2 mg Adrenalin von 10 auf 150 μ/l. Auch Sympatol hat die gleiche Wirkung, indem nach intravenöser Injektion von 0,12 g Sympatol 18 Minuten nach dem Maximum der Sympatol-Hypertonie im Plasma ein Histaminanstieg auf das 2 - 4fache des Ausgangswertes erfolgt. Eigenartigerweise ist nach G u g g e n h e i m dieser Histaminanstieg nach Injektion von Noradrenalin nicht zu beobachten.

E. Weitere Einflüsse des Adrenalins

Daß das Adrenalin auf den Hypophysenvorderlappen im Sinne einer Freisetzung von ACTH wirken kann, wurde bereits von S e l y e postuliert, der annahm, daß beim Auftreffen eines Stressors auf das Erfolgsorgan der Reiz auf verschiedenen Wegen zum Hypophysenvorderlappen laufen kann und ein Weg davon kann eine Adrenalinausschüttung sein.(306). Bereits oben hatten wir auf Grund der Untersuchungen von L o n g (214) anläßlich der Besprechung der Wirkung des Adrenalins auf das weiße Blutbild festgestellt, daß anzunehmen ist, daß Adrenalin die Ausschüttung von ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen bewirken kann. Allerdings scheint nach L o n g Adrenalin nicht der alleinige Faktor für die Inkretion von ACTH zu sein.

V o g t (330) setzt sich in ihrer Arbeit "Plasma-Adrenalin und ACTH-Freisetzung in normalen Ratten und solchen, denen das Nebennierenmark entfernt worden war" ebenfalls mit diesem Problem auseinander. Es wurde festgestellt, daß bei Ratten eine Erregung eine Freisetzung von ACTH verursachte, was an der Ascorbinsäure-Depletion der Nebennieren getestet wurde. Wird das Nebennierenmark entfernt, bleibt trotzdem die ACTH-Inkretion, wenn auch in verringertem Maße, erhalten. Trotzdem konnte im Plasma dieser Tiere kein Adrenalin festgestellt werden. So sieht sich V o g t veranlaßt, die Annahme von M c D e r m o t t u. Mitarb. (241), daß die Inkretion von ACTH durch Adrenalin bewirkt werden kann, dahingehend zu erweitern, daß nunmehr auch die Reizung des Zentralnervensystems einen weiteren rapid wirkenden Mechanismus zur Freisetzung von ACTH darstellt.

Nach W e i d m a n n u. M ø l l e r (336) und D o m e n j o z (72) ist unter anderen Stoffen auch Adrenalin imstande, eine Ascorbinsäuredepletion der Nebennieren zu bewirken. Da diese Depletion nach Hypophysektomie ausbleibt, wird daraus auf eine Beteiligung des adrenocorticotropen Hormons geschlossen, was bedeutet, daß Adrenalin eine Stimulierung des ACTH der Hypophyse bewirken soll.

Auch W h e l a n (344) stimmt dieser Meinung, daß Adrenalin eine Ausschüttung von ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen bewirkt, zu und weitet die Wirkung des Adrenalins sogar noch aus auf die Ausschüttung von thyreotropem Hormon.

Desgleichen tritt E d l b a c h e r - L e u t h a r d t (79) da-

für ein, daß Adrenalinausschüttung die Ursache für die vermehrte Inkretion von ACTH ist, wobei Kälte, Hitze, Sauerstoffmangel, Schmerz, "Stress" im allgemeinen die Ursache für die vermehrte Adrenalinausschüttung sein könnten. Allerdings wird darauf hingewiesen, daß auch andere Faktoren, z.B. nervaler Art, an der ACTH-Inkretion beteiligt sein können.

Die Ansichten über die Wirkungen des Adrenalins auf die Inkretion von ACTH und damit auf eine Stimulierung der Nebennierenrinde zur Ausschüttung von Glucocorticoiden sind nicht ohne Widerspruch geblieben, haben doch Hunter, Bayliss und Steinbeck (162) festgestellt, daß die Adrenalin-Eosinopenie nicht wie die ACTH-Eosinopenie mit einer Zunahme der Nebennierenrinden-Steroide im Blut einhergeht, woraus die Autoren den Schluß ziehen, daß die Adrenalin-Eosinopenie auf einem gänzlich anders gearteten Wirkungsmechanismus beruhen muß als die ACTH-Eosinopenie und daß demzufolge das Adrenalin keine gesteigerte Inkretion der Nebennierenrinde bewirkt.

Über eine direkte Einwirkung des Adrenalins auf die Nebennierenrinde ohne Mitwirkung der Hypophyse hat Okinaka u. Mitarb. (259) berichtet. Dabei wurden an Hunden nach Adrenalin-Injektionen auch dann erhöhte Steroidwerte gefunden, wenn die Tiere hypophysektomiert waren.

Ein weiterer wichtiger Einfluß des Adrenalins besteht auf das Serotonin. Dieses biogene Amin (siehe Kapitel XII) verursacht u.a. eine Bronchokonstriktion, die durch Adrenalin, allerdings auch durch Sympathicolytica wie z.B. Dihydroergotamin oder Regitin, aufgehoben wird (154). Da das Serotonin u.a. auch in den Mastzellen vorkommt und im anaphylaktischen Schock sowie bei allergischen Reaktionen infolge der "Ruptur der Mastzellen" die in diesen enthaltenen biogenen Amine frei werden, ist es verständlich, daß Antihistaminica, welche elektiv die Wirkung des Histamins blockieren, oft keine oder nur geringe Wirkung haben, während z.B. Adrenalin, wie oben erwähnt, prompt wirkt. Diese Ansichten führten zur Aufstellung der Serotonintheorie des anaphylaktischen Schockes (154).

IV. Kapitel - Noradrenalin (Arterenol)

A. Pharmakologie

Noradrenalin ist chemisch ein Dioxyphenyl-äthanolamin. Es ist anzunehmen, daß das Noradrenalin die letzte Vorstufe bei der Synthese des Adrenalins darstellt (34, 156). Noradrenalin kann dann durch Methylierung in Adrenalin übergehen (90).

Lange Zeit galt das Adrenalin ausschließlich als das Nebennierenmarkhormon im eigentlichen Sinne und als der Überträgerstoff der sympathischen Nervenreize. Erst im Jahre 1946 zeigte v. Euler (89), daß der Wirkstoff der adrenergischen Nerven nicht das Adrenalin, sondern das Noradrenalin ist. So konnte dieser Autor in den Milznerven bis zu 15 γ/g Noradrenalin feststellen. Bezüglich des prozentualen Anteils an Noradrenalin in den Nebennieren werden von v. Euler (90) nähere Angaben gemacht. Danach sind beim Menschen 10 bis 20% Noradrenalin, bei der Ratte 16%, beim Meerschweinchen 2 - 12%, beim Eichhörnchen 50%, bei der Katze 40 bis 60% enthalten.

Hökfelt und MacLean (149) untersuchten die Nebennieren von Kaninchen auf ihren Adrenalin- bzw. Noradrenalingehalt unter normalen Bedingungen und nach verschiedenen Arten der Reizung. Sie fanden, daß bei intakten Glatthaar- und Angorakaninchen die relative Menge des Adrenalins zwischen 87 und 100% betrug. Änderungen in dem Verhältnis Adrenalin : Noradrenalin wurde weder durch bilaterale Resektion der sympathischen Nerven noch durch totale Denervierung der Nebennieren hervorgerufen. Dagegen wurde durch elektrische Reizung der sympathischen Nerven während zeitlich ausgedehnter Urethannarkosen ein Anstieg der relativen und absoluten Noradrenalinmengen bei gleichzeitigem Abfall des Adrenalins festgestellt. Die Untersucher führen dieses auf den stimulierenden Effekt sowohl der Urethannarkose als auch der elektrischen Reizung auf die Synthese der Katecholamine zurück, wobei zuerst Noradrenalin gebildet wird, wie Goldenberg u. Mitarb. (114) u.a. festgestellt haben. Auch bei Kälteeinwirkung unter Urethannarkose kann sich das Verhältnis Noradrenalin : Adrenalin zugunsten des Noradrenalins verschieben, allerdings scheint es in diesem Falle mehr darauf zurückzuführen sein, daß vermehrt Adrenalin abgegeben wird.

In dem pharmakologischen Verhalten der beiden Substanzen finden sich

erhebliche Unterschiede. So ist z.B. eine typische Wirkung der Sympathicolytica auf die Adrenalinwirkung die völlige Hemmung und dann die Umkehr in eine Blutdrucksenkung, während die Blutdruckwirkung des Arterenols nur gehemmt, höchstens (mit großen Dosen) blockiert und schon gar nicht umgekehrt wird. Eine einzige Ausnahme gibt es in dieser Hinsicht: die Milzarterien antworten nach Arterenolgabe auf Sympathicolytica ebenfalls wie Adrenalin mit einer Umkehr der Konstriktion (O t t i s u. Mitarb. 261). Ferner hemmt Noradrenalin am isolierten Uterus und Darm die Histaminkontraktion viel schwächer als das Adrenalin. Die für Adrenalin charakteristische Tachycardie tritt bei Noradrenalin nicht auf, vielmehr zeigt dieses eine ausgesprochene Bradycardie, die durch Atropin aufgehoben werden kann. Nach H o l t z (156) kommt diese Bradycardie wahrscheinlich durch Reizung von Vagus-Rezeptoren im Herzen zustande. Noradrenalin vergrößert das Minutenvolumen nicht, sonders es wird sogar etwas vermindert. Dagegen wirkt es auf die Gefaße konstriktorisch, der systolische als auch der diastolische Druck gehen in die Höhe, die Blutdruckamplitude wird sogar etwas verringert und es resultiert ein Widerstandshochdruck.

Ein weiterer Unterschied zum Adrenalin besteht in der viel schwächeren Stoffwechselwirkung des Noradrenalins. Noradrenalin hat eine etwa 10 mal schwächere hyperglykämische Wirkung als das Adrenalin, auch ist die Steigerung des Grundumsatzes wesentlich geringer. "Der pharmakologische Habitus des Arterenols entspricht demjenigen einer Substanz, der wohl weniger die Ausübung dynamischer Leistungseffekte obliegt als vielmehr die Funktion, Träger oder vielleicht auch Überträger chronisch-statischer Wirkungen zu sein, die im Bereich des Gefäßsystems die Grundlage für eine allgemeine Tonisierung und Blutdrucksteigerung abgäben" (156).

Nach v. E u l e r (90) "ist die Noradrenalinmenge eine Funktion der Menge von adrenergischen Fasern". Das Noradrenalin findet sich frei oder in leicht dissozierbarer Form in den adrenergischen Nerven. Die sympathischen Nerven enthalten nach G u g g e n h e i m (122) 3-5 γ/g Noradrenalin. Die postganglionären sympathischen Fasern aus dem Lumbalteil des menschlichen Rückenmarks geben nach elektrischer Reizung ein Gemisch von Adrenalin und Noradrenalin ab, wobei Noradrenalin den größeren Prozentsatz ausmacht. So beträgt z.B. der Adrenalingehalt der Milznerven nach v. E u l e r (90) beim Schaf 2 - 7%, der Rest ist Noradrenalin! In der Nebenniere dagegen ist es

umgekehrt. Hier beträgt nach G u g g e n h e i m (122) der Noradrenalingehalt ca. 25%.

Eigenartigerweise enthalten die Paraganglien des Foeten und die Nebennieren anfangs fast nur Noradrenalin, und es scheint, daß diese Organe erst im Laufe der weiteren Reifungsprozesse die Fähigkeit erlangen, die Methylierung des Noradrenalins vornehmen zu können (v. E u l e r 90). Nach einer Ansicht von v. E u l e r (89) scheint sich das Noradrenalin von den adrenergischen Nervenendigungen herzuleiten, insbesondere von den vasomotorischen Nervenendigungen und nicht vom Nebennierenmark. Der gleichen Meinung sind auch B e r t - l e r , C a r l s s o n und R o s e n g r e n (27), welche den Hauptteil des Gewebsnoradrenalins in den adrenergischen Nerven fanden. Die adrenergischen Wirkstoffe Adrenalin und insbesondere Noradrenalin scheinen aus den sympathischen Nervenfasern in die sympathisch innervierten Organe hineinzuwandern; denn durchtrennt man die sympathische Nervenversorgung des betreffenden Organes, z.B. Leber, Milz, usw., dann verarmt das Organ nach und nach um das 5 bis 10fache des ursprünglichen Katecholamingehaltes. Läßt man im Versuch nun die durchschnittenen Fasern wieder zusammenwachsen, steigt der Gehalt an Katecholaminen wider bis zur Normale an (K ü h n a u 196).

Nach den Untersuchungen von B l a s c h k o (35) mit der Differentialzentrifugierung konnte für das Nebennierenmark gezeigt werden, daß sich die aminhaltigen Granula von den typischen Mitochondrien trennen lassen. Nach B l a s c h k o (35) scheint es sich bei den aminhaltigen Granula um eine Art von Zellorganellen zu handeln, in denen die Amine zwar in unwirksamer Form, aber sekretionsbereit vorkommen. Ähnliche Untersuchungen mit der Differentialzentrifugation führte auch S c h ü m a n n (300) durch, welcher feststellte, daß die Granula mit hoher Dichte fast nur Noradrenalin enthalten.

Bereits oben wurde erwähnt, daß im foetalen Leben die Paraganglien (Z u c k e r k a n d l 'sche Organe) die hauptsächlichsten Quellen des Noradrenalins sind. Nach den Forschungen von H u n t e r , M a c g r e g o r , S h e p h e r d und W e s t (163) sind diese Organe bis ins erste Lebensjahr hinein besonders reich an Noradrenalin, erst später treten die adrenergischen Nervenendigungen als hauptsächliche Quellen für Noradrenalin ein (neben dem Nebennierenmark). Die Z u c k e r k a n d l 'schen Organe können bis ins

3. Lebensjahr funktionstüchtig bleiben.

Nach den Untersuchungen von S i l v e r (307) zeigt das aus den Nebennieren fließende Blut von neugeborenen Kälbern nach elektrischer Reizung des N. splanchnicus keine Erhöhung des Ausstoßens an Katecholaminen über den Ruhewert hinaus. Aber schon nach 40 h ergibt die Reizung eine enorme Ausschüttung von Noradrenalin von normal 0,100±0,027 g auf 1,606±0,226 g/ml Plasma. Nach 3 Wochen war bereits die Adrenalinkonzentration größer als die von Noradrenalin und bei Kälbern von 40 bis 130 Tagen war der Prozentsatz an Adrenalin bereits auf ca. 75% angestiegen. Eine längerdauernde Reizung des N. splanchnicus führte nach den Beobachtungen von S i l v e r zu einem Abfall des Ausstoßes beider Amine. Die quantitative Bestimmung sowohl des Noradrenalins als auch des Adrenalins wurde nach der Methode von V o g t vorgenommen.

Daß Noradrenalin und auch Adrenalin im Gehirn vorkommt, wurde bereits von v. E u l e r (89) gezeigt. Man nahm an, daß diese Substanzen in den cerebralen vasomotorischen Nerven vorkommen. V o g t (329) untersuchte nun diese beiden Stoffe, die sie zusammenfassend "Sympathin" nennt, dahingehend, ob sie auch eine Rolle im Gewebe des Zentralnervensystems selbst spielen. Zu dem Begriff "Sympathin" ist zu erwähnen, daß V o g t selbst für die Katze einen Durchschnittsgehalt von 14% beim Hund und 7% bei der Katze an Adrenalin fand. Es wurden die höchsten Konzentrationen an Sympathin in denjenigen Stellen des Diencephalons, des Mesencephalons und der Medulla oblongata gefunden, welche die übergeordneten Repräsentanten des Sympathicus darstellen.

Wie bereits erwähnt worden war, ist Reserpin imstande, den Speicherungsmechanismus für Adrenalin und Serotonin in den Blutplättchen zu blockieren. Da nun in den Blutplättchen das Adenosintriphosphat diese Speicherung durchführt, auf der anderen Seite aber auch in den Granula des Nebennierenmarkes große Mengen von ATP vorkommen, wurde von C a r l s s o n und H i l l a r p (52) geprüft, ob durch Reserpin auch die Speicherungsvorgänge für Noradrenalin blockiert werden können: eine Zufuhr von Reserpin führte zur völligen Entleerung auch von Noradrenalin.

H o l t z (155) schreibt dem Noradrenalin eine "ganglionäre" Wirkung zu, indem er annimmt, daß dieses Katecholamin die Erregungsübertragung von der präganglionären auf die postganglionäre Faser fördert,

daß aber diese Erregungsförderung nur durch kleine Quantitäten erfolgt. Große Mengen von Noradrenalin hemmen die Erregungsübertragung und können bis zum Block führen.

Zu denselben Schlußfolgerungen kam auch V o g t (351), welche das Sympathin als Überträger in den peripheren adrenergischen Nerven erkannte, wobei es außerdem in den Synapsen die cholinergische Übertragung beeinflußt. Und sie legt den Gedanken nahe, daß das Sympathin auch im Zwischenhirn die gleichen Funktionen haben könnte.

Nach M a l o r n y (220) ist in der Hauptsache das Noradrenalin für die Ausbildung und Erhaltung des Sympathicotonus verantwortlich. Wahrscheinlich wird im Stadium der Ruhe hauptsächlich Noradrenalin von den Nebennieren abgegeben. Noradrenalin wird als das "Hormon der Ruhesekretion" angesehen.

Da der Wirkungscharakter des Noradrenalins gegenüber dem Adrenalin erhebliche Unterschiede aufweist, ist es nicht verwunderlich, wenn v. E u l e r (89) annimmt, daß die das Adrenalin und das Noradrenalin produzierenden Systeme getrennt aktiviert werden können, und zwar gänzlich unabhängig voneinander. Zusammenfassend kann man über die Wirkung des Arterenols sagen, daß es der wichtigste Überträgerstoff im postganglionären Faserbereich ist, so daß, wie H o l t z (156) treffend sagt, "den postganglionären Faserstrecken sympathischer Nerven nicht, wie bisher angenommen ein 'adrenergischer', sondern wenigstens überwiegend ein 'arterenergischer' Wirkungscharakter zukommt". Insbesondere trifft dieser arterenergische Wirkungscharakter nach H o l t z auf die Effekte auf das Gefäßsystem zu. Der Gefäßtonus wird in der Hauptsache durch Noradrenalin aufrechterhalten, wobei das Arterenol dauern in kleinen Quantitäten an den Nervenendigungen der vasokonstriktorischen Nerven in den Gefäßwänden abgegeben wird.

Die Wirkung des Noradrenalins auf den Blutdruck besteht, wie bereits erwähnt, darin, daß es eine ausgesprochen vasokonstriktorische Eigenschaft besitzt. Die Arteriolen insbesondere, welche für die Änderungen des Blutdruckes von ausschlaggebender Bedeutung sind, werden verengert und die Folge davon ist eine Vergrößerung des peripheren Widerstandes, den das Herz nur durch größere Druckarbeit überwinden kann. Die Kontraktionskraft des Herzens nimmt also durch Noradrenalin zu (v. E u l e r 89); die Coronargefäße dagegen werden zur besseren

Versorgung des Herzens mit Blut erweitert. Da dieser Stoff auch wesentlich weniger toxisch wirkt als Adrenalin, ist es auch in therapeutischer Hinsicht geradezu als ideales Mittel zu bezeichnen, den Gefäßtonus in Kollapszuständen zu erhöhen. Aber es hat über 40 Jahre gedauert, bis es sich seinen Platz in der Kollapstherapie erringen konnte. Ferner sind postoperativer Schock, Myocardinfarkt, Barbituratvergiftung weitere Indikationen für die Verwendung des Noradrenalins, das aus einer auf pathophysiologischen Grundlagen beruhenden Therapie nicht mehr wegzudenken ist.

Die pressorische Wirksamkeit des Noradrenalins ist nach H a u s c h i l d (137) ca. 1,5mal stärker als die des Adrenalins. Diese Vasokonstriktionswirkung des Noradrenalins wird von allen Autoren einstimmig betont, so von M e c h e l k e und N u s s e r (244), welche dieses an Versuchen über die Druck- und Strömungsveränderungen in der Aorta ascendens der Katze bei Infusion von Arterenol von 25 γ/kg/min feststellten. Arterenol führt nach diesen Autoren immer zu einer Druckerhöhung und einer Zunahme des peripheren Strömungswiderstandes.

Im Gegensatz zu der starken Zunahme der Blutzuckerkonzentration nach Adrenalin beträgt die Wirkung des Noradrenalins nur ein Fünftel bis ein Zehntel davon, eine Feststellung, die gut in den Rahmen der allgemein wesentlich schwächeren Stoffwechselwirkung des Noradrenalins paßt. So beträgt nach M a l o r n y (220) die Wirkung des Noradrenalins auf den Grundumsatz nur ungefähr 20 Prozent derjenigen des Adrenalins. Auch erhöht nach dem gleichen Autor Noradrenalin den Sauerstoffverbrauch des Herzen nur wenig (220, 90). Allerdings ist G u g g e n h e i m (122) in dieser Hinsicht anderer Meinung, wenn er angibt, daß 20 γ/kg l-Noradrenalin, subcutan oder intramuskulär gegeben, beim Meerschweinchen während 10 - 20 Minuten den Sauerstoffverbrauch um das Doppelte erhöhte, während l-Adrenalin nur ein Fünftel der Wirksamkeit des Noradrenalins besaß. In beiden Fällen konnte die Wirkung durch gleichzeitige Gabe von Ergotamin aufgehoben werden (122).

Es wurde bereits früher erwähnt, daß das Adrenalin auf die Ascorbinsäure der Nebenniere einen intensiven Depletionseffekt ausübt. Die gleiche Wirkung zeigt auch das Noradrenalin, aber auch hier ist der Effekt wesentlich schwächer, v. E u l e r (89) gibt an, daß zur

Erreichung des gleichen Depletionseffektes fünffache Dosen erforderlich sind. Nach seinen Angaben drückten 20 mg Noradrenalin den Ascorbinsäurespiegel der Nebenniere von ca. 7mg/g auf ca. 3,5 mg/g herab, während 4 mg Adrenalin einen Abfall von der gleichen Höhe (7mg/g) bis auf ca. 3 mg/g erreichten. Dieser ca. fünffach schwächeren Wirkung des Noradrenalins auf die Depletion der Nebennieren-Ascorbinsäure wird jedoch von anderen Autoren bestritten (58), welche auf Grund ihrer Untersuchungen fanden, daß Noradrenalin in dieser Beziehung die gleiche Wirkung wie Adrenalin besitze.

Die ausgeprägten Veränderungen im weißen Blutbild durch Adrenalin zeigen sich nach Noradrenalin bei weitem nicht in diesem Ausmaß, außerdem müssen wesentlich höhere Dosen verwendet werden. Nach v. Euler (89) beträgt die Wirksamkeit des Noradrenalins auf die Herabsetzung der zirkulierenden Eosinphilen des Blutes ungefähr ein Fünftel bis ein Sechstel der des Adrenalins. Teilweise zeigt sich eine leichte Linksverschiebung. Eine Lymphopenie kann nicht sicher festgestellt werden. "Aus diesen Beobachtungen wird klar, daß Noradrenalin auf die weißen Blutkörperchen von Tier und Mensch nur sehr schwach aktiv wirkt, was eine insignifikante Wirkung auf das hypophysär-adrenocorticale System anzeigt, insoweit als dieses verantwortlich ist für die Veränderungen, die unter Adrenalin beobachtet werden" (89).

Dagegen finden Credner und Krüber (64) zwischen Noradrenalin und Adrenalin keine Unterschiede bezüglich ihrer Leukozytose-erzeugenden Wirkung. Sie stellten fest, daß die Leukocyten unmittelbar nach der Injektion im strömenden Blut zunehmen und nach 5 bis 10 Minuten das Maximum erreichen, worauf sie wieder schnell auf ihre Ausgangswerte zurückfallen.

Umgekehrt sind Auinger und Mannheimer (13) der Meinung, daß Noradrenalin im Gegensatz zu Adrenalin keine neutrophile Leukocytose und Lymphozytose mit nachfolgendem Eosinophilen- und Lymphozytensturz verursacht. Es treten vielmehr nur geringe Schwankung im Blutbild auf, die jedoch nach den Angaben der Autoren keine Signifikanz erreichen. Auch von Braunsteiner, Pakesch und Vetter (38) konnte ein eindeutiger Eosinophilensturz nach Noradrenalin nicht beobachtet werden. Jedoch wurde festgestellt, daß die normalerweise vorhandenen Wirkungsunterschiede

zwischen Adrenalin und Noradrenalin wesentlich geringer wurden und die Wirkung des Noradrenalins sich mehr und mehr der des Adrenalins näherte, wenn vor der Noradrenalininjektion ein Vagolyticum verabreicht worden war.

Über den Einfluß von Noradrenalin auf den Blutdurchfluß durch den menschlichen Unterarm stellten B a r c r o f t , G a s k e l l , S h e p h e r d und W h e l a n (15) Untersuchungen an. Sie fanden, daß intraarterielle Infusionen von Noradrenalin in die Bracchialarterie in Konzentrationen von 0,1, 0,05 und 0,02 μ g/min als direkte Wirkung eine Verminderung des Blutdurchflusses und damit eine Vasokonstriktion verursacht, während intravenöse Infusionen einen verstärkten Blutdurchfluß und eine Vasodilatation bewirkten. Diese Vasodilatation konnte durch Ausschaltung der sympathischen Innervation durch Sympathektomie oder Blockierung mit Xylocain verhindert werden. Jedenfalls geht aus diesen Beobachtungen hervor, daß dem Noradrenalin doch nicht nur gefäßverengernde Wirkungen zukommen. In unserem Falle scheint die indirekte gefäßerweiternde Wirkung des Noradrenalins durch die sympathischen Nervenvermittelt zu werden.

B e r n s m e i e r (24) konnte bei Versuchen am Menschen nur eine sehr ausgeprägte gefäßverengernde Wirkung des Noradrenalins feststellen. Der phasische Druckverlauf, der bei kontinuierlicher Druckregistrierung beim Adrenalin auftritt, fehlt dem Noradrenalin gänzlich. (Man kann bei Injektion kleiner Adrenalinmengen - 0,2 γ/kg Adrenalin während 15 Sekunden - bei kontinuierlicher Blutdruckregistrierung einen 3-phasischen Ablauf konstatieren: auf einen ca. 8 Sekunden währenden Druckanstieg mit Bradycardie setzt die zweite Phase mit leichtem Blutdruckabfall und Tachycardie ein, die ungefähr 10 Sekunden dauert, um dann in die dritte Phase mit deutlichem Anstieg des systolischen, geringer Zunahme des diastolischen Drucks und mäßiger Tachycardie überzugehen. Nach 2 - 3 Minuten ist die ganze Blutdruckreaktion bei den oben angegebenen kleinen Dosen abgeklungen.) Da nun Noradrenalin die vasodilatierende Komponente des Adrenalins in der 2. Phase der Blutdruckwirkung nicht besitzt, kann auch durch Sympathicolytica lediglich eine Hemmung der gefäßverengernden Wirkung erreicht werden, nicht aber eine Umkehr wie beim Adrenalin. In diesem Punkt unterscheidet sich also das Noradrenalin sehr deutlich vom Adrenalin.

Ein weiterer Wirkungsunterschied zwischen Noradrenalin und Adrenalin besteht darin, daß Noradrenalin die Permeabilität der Kapillaren in stärkerem Maße erhöht als Adrenalin. Dieses wurde nach Untersuchungen von S c h i l l e r und R o v i k (297) festgestellt.

Auch an der glatten Muskulatur zeigen sich immer wieder in ähnlicher Weise Wirkungsunterschiede zwischen Noradrenalin und Adrenalin in der Hinsicht, daß Adrenalin eine kräftigere Wirkung ausübt, wobei sich der Wirkungsunterschied wie gewöhnlich in den Verhältnissen von 1:2 bis 1:6 bewegt. Die Hauptwirkung auf die glatte Muskulatur z.B. des Darmes ist Erschlaffung bzw. Hemmung. Allerdings gibt es hier eine Ausnahme. M u n r o (254) konnte auch für Noradrenalin eine Kontraktionswirkung am terminalen Ende des Meerschweinchenileums feststellen. Bereits oben hatten wir über diese Ausnahme für Adrenalin berichtet. Aber auch hier gibt es bezüglich der Intensität der Wirkung Unterschiede zwischen den beiden Katecholaminen: man muß die doppelte bis dreifache Menge Noradrenalin zuführen, um eine gleiche Wirkung wie bei Adrenalin zu erzielen. Nach M a t h i e s (222) bewirken sowohl Adrenalin als auch Noradrenalin eine Hyaluronidasehemmung, die bei gleicher Dosierung annähernd gleich ist, also keinen quantitativen Unterschied aufweist.

Ähnlich wie für Adrenalin wurde auch für Noradrenalin angenommen, daß dieses Katecholamin in gebundener Form (z.B. an Glucuronsäure usw.) im Urin erscheint (bei Zimmerruhe ca. 5 γ Adrenalin und bis 40 γ Noradrenalin). Jedoch konnte von v. E u l e r (89) gefunden werden, daß nur 1,5 - 4% der intravenös zugeführten Menge Noradrenalin in freier und 6% in gebundener Form (Gesamtmenge) im Urin erscheint. Also scheint dieser Weg nicht der einzige und auch nicht der hauptsächlichste für die Ausscheidung bzw. die Inaktivierung des Noradrenalins zu sein. So kommt v. E u l e r (89) zum Schluß, daß der größte Teil des Noradrenalins (wie auch des Adrenalins) durch Oxydation mit Hilfe der Peroxydase bzw. Cytochromoxydase inaktiviert wird.

Nach G u g g e n h e i m (122) geschieht die Entgiftung und Ausscheidung von Adrenalin und anderen Dioxyphenylalkylaminbasen, z.B. Noradrenalin, über die Kopplung an Glucuronsäure und er hält diesen Ausscheidungsmodus für den hauptsächlichsten.

Eine weitere Möglichkeit für den Abbau und die Inaktivierung des Noradrenalins besteht in der Einschaltung der Monoaminoxydase. Nach B l a s c h k o (35) baut dieses Ferment Noradrenalin (auch Adrenalin und Dopamin) ab und er führt Beobachtungen an, welche das Vorkommen von Abbauprodukten dieser Katecholamine in Form von Dioxyphenylessigsäure usw. im Urin zeigten. Vermutlich findet dieser Abbau in der Leber statt, worauf auch die hohe Konzentration dieses Fermentes hinweist.

Ferner ist in dieser Beziehung die Beobachtung von K r a t o c h v i l , C e r n y , M i n a r und P a y e r (193) wichtig, welche zeigen konnten, daß bei Ausfall von Leberparenchym bei verschiedenen Erkrankungen dieses Organs die Leber ihre Fähigkeit, l-Noradrenalin zu inaktivieren, verliert, was von den Autoren zu einem empfindlichen Leberfunktionstest vorgeschlagen wird. Auch wird die Aminoxydase für diesen Inaktivierungsprozeß verantwortlich gemacht.

Auch K u s c h k e und v. F i f f u r t h (201) sind der Ansicht, daß die Inaktivierung des Noradrenalins durch die Monoaminoxydase bewirkt wird.

B. Wirkung des Noradrenalins auf Histamin

Es gibt in der Literatur wenige Hinweise darauf, daß das Noradrenalin ebenso wie Adrenalin eine Wechselwirkung auf das Histamin ausübt, sei es im Sinne einer Förderung, sei es, daß eine Hemmungs- oder Blockierungswirkung resultiert. Nach H a a s (123) ist das Noradrenalin in der Lage, Histamin freizusetzen.

Der gegenteiligen Ansicht in G u g g e n h e i m (122). Er konnte nach Noradrenalin, im Gegensatz zu Adrenalin, keinen Histaminanstieg im Plasma feststellen und beruft sich dabei auf die gleichlautenden Feststellungen von B a u r und S t a u b.

So scheint nach alledem das Noradrenalin auch gegenüber dem Histamin die Eigenart zu behalten, die es im Vergleich zum Adrenalin gegenüber so vielen anderen Substraten zeigte: es wirkt wesentlich schwächer als gleiche Dosen des Adrenalins.

C. Weitere Wirkungsunterschiede zwischen Adrenalin und Noradrenalin

Einen besonders eindringlichen Unterschied in der Wirkung von Noradrenalin gegenüber Adrenalin zeigt sich im Falle des sogenannten "Ovalbumin-Syndroms" der Ratte (318). Die Ratte besitzt eine bereits ohne voraufgehende Sensibilisierung vorhandene Überempfindlichkeit gegenüber Hühnereiweiß. Nach intravenöser oder intraperitonealer Injektion von Hühnereiweiß entsteht bei der Ratte ein intensives Ödem von Schnauze, Pfoten, Clitoris bzw. Penis. Eine halbe Stunde nach der Injektion erreicht die Schwellung ihr Maximum. Dieses "Ovalbumin-Syndrom" kann durch verschiedene Pharmaka verhindert bzw. gehemmt werden, u.a. durch Cortison, ACTH, Phenylbutazon, Antihistaminika, Morphin. Auch Adrenalin ist wirksam sowie Noradrenalin; in diesem Falle aber hat das Noradrenalin eine etwa 25mal stärkere Hemmwirkung auf das Ödem als das Adrenalin. Es ist also doch nicht so, daß man durchgängig sagen kann, daß dem Noradrenalin eine schwächere Wirkung zukommt als dem Adrenalin. "Ausnahmen" stellen auf jeden Fall die Vasokonstriktion, die Hyaluronidasehemmung sowie die Hemmung des oben beschriebenen "Ovalbumin-Syndroms" dar.

Andererseits stellte V o g t (331) fest, daß verschiedene Pharmaka, welche in der Lage sind, eine Depletion des "Sympathins" im Gehirn zu bewirken, so zum Beispiel ß-Tetrahydronaphthylamin, Morphin, Pikrotoxin, das Verhältnis Noradrenalin : Adrenalin im Sympathin nicht verändern können.

Sowohl T r i p o d und M e i e r (326) als auch v. E u l e r (89) sind der Ansicht, daß die Sympathicolytica im allgemeinen keine unterschiedliche Wirkung auf Adrenalin sowie Noradrenalin ausüben, mit Ausnahme des Priscols, das hinsichtlich Blutdruck, Wirkung auf glatte Muskulatur, auf Noradrenalin eine geringere Wirkung hat als auf Adrenalin.

V. Kapitel - Sympathicolytica

A. Pharmakologie

Man versteht unter Sympathicolytica Substanzen, welche die Wirkung einer Reizung des sympathischen Nervensystems oder einer Injektion von Adrenalin bzw. einer adrenalinverwandten Substanz aufheben können (198). Dabei ist die Wirkung auf die Sympathicomimetica im wesentlichen intensiver als auf die Wirkung der Reizung des Sympathicus.

Werden sympathische Nervenfasern gereizt, dann werden an den Nervenendigungen in der Peripherie Adrenalin bzw. Noradrenalin oder ein Gemisch beider Katecholamine freigesetzt. Diese Stoffe üben eine Mittler- oder Überträgerfunktion auf das Erfolgsorgan aus. Dieses gilt allerdings, wie bereits betont, nur für die Endstufe der sympathischen Erregungsleiturg; für alle Zwischenstufen, also die Ganglien bzw. ihre Synapsen, ist Acetylcholin der Überträgerstoff. Die auf sie einwirkenden hemmenden Substanzen sind die Ganglienblocker, welche im allgemeinen die sympathisch innervierten Endorgane von den zentralen Steuerungsorganen lösen, wobei die periphere Erregbarkeit und Beeinflussungsmöglichkeit weitgehend erhalten bleibt.

Die Sympathicolytica dagegen greifen eben an der Endstufe an, sie unterbrechen die Erregungsleitung im Erfolgsorgan, während die Leitung durch die Ganglien hindurch bis zum sympathischen Zentralorgan voll erhalten bleibt (24).

Man kann die Sympathicolytica einteilen 1) in die Gruppe der Mutterkornalkaloide, wozu u.a. das Ergotamin, das Dihydroergotamin, das Hydergin gehört. Zu einer zweiten Gruppe rechnet man die Benzodioxane, wozu die Aminomethyl-benzodioxane 883 F und 933 F gehören. Die dritte Gruppe enthält die ß-Haloalkylamine: das Dibenamin. Zur Gruppe der Imidazoline gehört das Priscol und das Regitin (24).

Ein wichtiges Kriterium für die Wirkung eines Sympathicolyticums ist die Hemmung der Blutdruckwirkung des Adrenalins und des Noradrenalins, wobei die Umkehr des Blutdruckeffektes des Adrenalins in eine Senkung von besonderer Bedeutung ist. Dieses beruht nach B e r n s m e i e r (24) darauf, daß die Sympathicolytica in der Regel die excitatorischen Effekte eines Sympathicomimeticums beeinflussen, dagegen nicht die inhibitorischen. So wird durch Anwendung

eines Sympathicolyticums die excitatorische Komponente des Adrenalins blockiert, dagegen die inhibitorische nicht, sie wird sozusagen erst durch das Sympathicolyticum aufgedeckt und die Folge ist eine Senkung des Blutdruckes.

Nach H a u s c h i l d (137) versteht man unter excitatorischen Wirkungen z.B. Kontraktion der glatten Muskulatur des Darmes, der Gefäße, des M. dilatator pupillae, ferner positiv inotrope Herzwirkung; unter inhibitorischer Wirkung z.B. die Erschlaffung der glatten Muskulatur.

Von H e i n z e l , M a t t h e s , M e c h e l k e und N u s s e r (140) wurde die Kreislaufwirkung des Regitins am gesunden Menschen untersucht. Es wurde beobachtet, daß schon während der Injektion des Sympathicolyticums (es wurden Dosen von 15 mg verwendet) der systolische wie auch der diastolische Blutdruck abfällt, wobei die Amplitude etwas verkleinert ist. Gleichzeitig tritt ein Anstieg des Venendruckes auf, welcher als eine Folge der Herabsetzung des peripheren Widerstandes angesehen wird. Der Puls ist frequenter und wird deshalb, da dieser Frequenzanstieg früher auftritt als die Blutdrucksenkung, nur zum Teil als Gegenregulationsmechanismus angesehen. Es konnte an Ohr und Fingern eine Volumenzunahme festgestellt werden, wobei gleichzeitig die Sauerstoffsättigung verbessert wird, außerdem nimmt die Hauttemperatur zu: all dies scheint die Folge der Mehrdurchblutung infolge der Gefäßerweiterung zu sein (26).

Auch von H e r r o l d , C a m e r o n , E a r l u. Mitarb. (141) wurden Untersuchungen über die pharmakologischen Eigenschaften des Regitins angestellt: auch sie fanden mit Dosen von 0,2 bis 1,0 mg/kg Körpergewicht bei Hunden, Katzen, Meerschweinchen und Ratten eine Adrenalinumkehrwirkung und komplette Erschlaffung der Nickhaut. Dosen von 6,0 mg/kg Körpergewicht führten beim Hunde intravenös zu Hypotension, Tachykardie, Defäkation, Salivation, Emesis.

Auch von B e r n s m e i e r , E s s e r und L o r e n z (26) wurde regelmäßig ein Anstieg der Pulsfrequenz beobachtet, der im allgemeinen ein Drittel des Ausgangswertes erreichte, jedoch konnten die Autoren nicht, wie oben bereits berichtet, eine Verkleinerung der Blutdruckamplitude feststellen, vielmehr sahen sie eine Vergrößerung,

welche durch den Abfall des diastolischen Blutdruckes erzeugt wurde, wogegen der systolische Druck nur eine geringe Senkung zeigte. Dies ist im wesentlichen darauf zurückzuführen, daß infolge Vergrößerung des Schlagvolumens und der Pulsfrequenz eine Steigerung des Minutenvolumens erzielt wird, woraus ein "Minutenvolumen-Hochdruck" resultiert.

Es ist jedoch gerade beim Regitin deutlich, daß ein Pharmakon auf das Substrat nach einem Schema, einem "Auswahlmuster", einwirkt, das nur ihm eigen ist: es schwächt z.B. nicht alle sympathicomimetischen Wirkungen des Adrenalins gleichmäßig. So unterdrückt es die pressorische Wirkung des Adrenalins völlig, dagegen bleibt dessen depressorische Wirkung erhalten, desgleichen die Tachycardie (140).

Wie bereits oben am Beispiel der Hemmung der Blutdruckwirkung des Adrenalins und des Noradrenalins durch Sympathicolytica erwähnt worden war, gelingt es im allgemeinen nur, die excitatorischen Effekte dieser Katecholamine zu hemmen. Dabei wäre zu erwähnen, daß nach H a u s c h i l d (137) unter erregenden oder excitatorischen Wirkungen verstanden werden: Kontraktion der glatten Muskulatur des Darmes, der Gefäße, der Pupille (es kommt zu Mydriasis), ferner resultiert eine positiv inotrope Herzwirkung. Unter hemmenden oder inhibitorischen Wirkungen sind zu verstehen: Erschlaffung der glatten Muskulatur in den erwähnten Organen. H ä r t f e l d e r , K u s c h i n s k y und M o s l e r (127) haben nun untersucht, inwieweit auch die inhibitorischen Effekte der Katecholamine zu unterdrücken sind. Es wurden bei den Versuchen Dibenamin, Dihydroergotamin, Regitin und Priscol verwendet. Der Dünndarm des Meerschweinchens wurde elektrisch submaximal gereizt. Durch Adrenalin sowohl als auch durch Noradrenalin konnten die Kontraktionen proportional zur Dosis um 10 bis 100 Prozent gehemmt werden. Die dazu nötigen Katecholaminkonzentrationen betrugen 10^{-9} bis 10^{-7} g/ml. Dabei konnte festgestellt werden, daß die verschiedenen Sympathicolytica in verschiedenem Maße die inhibitorische Wirkung des Adrenalins bzw. Noradrenalins blockierten. So konnte mit Priscol eine 40-90%ige Hemmung der Adrenalin und Noradrenalin-Hemmung erzielt werden. Beim Regitin konnte bei geeigneter Dosenwahl sogar völlige Hemmung der Adrenalin- sowie Noradrenalinwirkung erzielt werden, wobei das Dosenverhältnis optimal 1:1 betrug (die optimale Regitinkonzentration war 10^{-8} g/ml). Eigenartigerweise

konnte der Ausgangszustand auch nach Auswaschen des Regitins nicht wieder erreicht werden. Dagegen konnte mit der optimalen Dosis von 10^{-9} g/ml Dihydroergotamin eine Hemmung von nicht mehr als 70% erzielt werden. Allerdings ist die blockierende Wirkung der Sympathicolytica auf die inhibitorischen Effekte des Adrenalins bzw. Noradrenalins nur am isolierten Meerschweinchenileum deutlich zu demonstrieren.

Die Umkehr der Blutdruckwirkung des Adrenalins ist eine besonders typische Wirkung der sympathicolytisch wirksamen Substanzen. Dagegen konnte eine Umkehr der pressorischen Wirkung des Arterenols bisher nicht beobachtet werden. Nach neueren Untersuchungen von Ottis u. a. (261) konnte jedoch die durch Adrenalin wie auch Arterenol verursachte starke Drosselung des arteriellen Blutflusses durch die Milzarterien durch Gabe eines Sympathicolyticums (hier Phenoxybenzamin) in eine über die Normale hinausgehende Steigerung des Blutdurchflusses verwandelt werden. Es wird hieraus geschlossen, daß die Milzarterien als einziges bisher untersuchtes Gefäßsystem eine Umkehr der Arterenolwirkung nach Gabe eines Sympathicolyticums zeigten.

Auch von Hauschild (137) wird eine Umkehrwirkung von Sekalepräparaten und Yohimbin auf die Noradrenalin-Vasokonstriktion angenommen.

Nach Bernsmeier (24) jedoch ist eine solche Umkehr der Blutdruckwirkung von Noradrenalin durch Sympathicolytica gar nicht möglich, denn Noradrenalin besitzt nach diesem Autor eine reine gefäßverengernde Wirkung auf die Peripherie. Es fehlt ihm der phasische Ablauf der Blutdruckkurve, auch wenn kleinste Dosen intravenös injiziert werden, im Gegensatz zum Adrenalin, das ja auch eine inhibitorische Komponente besitzt.

Ähnliche Beobachtungen über die Wirkungen von Sympathicolyticis auf die Blutdrucksteigerung durch Adrenalin und Noradrenalin konnten Gross und Stricker (118) anläßlich der Untersuchungen mit Regitin, Priscol und 933 F (= Piperidinomethylbenzodioxan) machen. So kann Regitin bei der Ratte in Dosen von 0,1 bis 0,2 mg/kg eine langanhaltende, zum Teil irreversible Drucksenkung verursachen. Durch höhere Dosen von 0,2 bis 0,5 mg/kg wird die Adrenalin-Blut-

druckwirkung umgekehrt.

Dagegen war die Wirkung von Regitin gegenüber Noradrenalin wesentlich schwächer; erst mit Dosen von 0,2 mg/kg konnte eine 50%ige Hemmung der Blutdrucksteigerung erzielt werden, für die Aufhebung der Blutdruckwirkung waren bis zu 1 mg/kg und darüber notwendig (sowohl Adrenalin als auch Noradrenalin wurden in Dosen von 0,001 bis 0,002 mg/kg gegeben). Eine bessere Wirkung auf die Noradrenalin-Blutdrucksteigerung hatte das Präparat 933 F, aber auch hiermit war eine Umkehrwirkung nicht zu beobachten.

Die Sympathicolytica können auch weitere Wirkungen des Adrenalins und des Noradrenalins hemmen: die glatte Muskulatur des Darmes, die durch Adrenalin wie auch durch Noradrenalin erschlafft, wird durch Regitin (0,1 mg/kg) wieder in den voraufgehenden Tonus versetzt.
Die Kontraktion der Nickhaut bei Hund und Katze, welche durch Adrenalin hervorgerufen wird, kann durch kleine Dosen Regitin in Höhe von 0,1 mg/kg Körpergewicht bereits abgeschwächt werden, Dosen von 0,1 bis 0,25 mg/kg führen zur Aufhebung der Adrenalinwirkung.

Im Gegensatz zum Adrenalin bewirkt Noradrenalin nur eine geringe Kontraktion der Nickhaut; aber auch diese kann durch Regitin völlig aufgehoben werden.

Wird das Ganglion cervicale craniale elektrisch gereizt, resultiert eine Kontraktion der Nickhaut. Auch hier ist Regitin wirksam im Sinne einer Lösung der Kontraktion.

Die Wirkung der Sympathicolytica auf die durch Adrenalin ausgelöste Hyperglykämie beim Menschen wurde von B e r n s m e i e r (24) untersucht. Danach vermindern insbesondere die Sekale-Präparate die Hyperglykämie; auch Dihydroergotamin ist sehr wirksam, ungefähr doppelt so stark wie Ergotamin. Da jedoch diese blutzuckersenkende Wirkung der Sympathicolytica der übrigen adrenolytischen Potenz nicht parallel geht, liegt der Gedenke nahe, daß es sich dabei vielleicht nicht um einen echten adrenolytischen Effekt handelt, wie z.B. bei der glatten Muskulatur der Gefäße usw.

Da Noradrenalin den Blutzucker nicht zu steigern vermag, können naturgemäß in dieser Hinsicht keine Untersuchungen vorgenommen werden.

Daß in Hinsicht auf die blutzuckersenkende Wirkung der einzelnen Sympathicolytica große Unterschiede bestehen, wurde ebenfalls von B e r n s m e i e r u. Mitarb. (26) betont. Danach beeinflußt Regitin die auf die Injektion von Adrenalin erfolgende Hyperglykämie überhaupt nicht, im Gegenteil besitzt Regitin selbst eine wenn auch geringe Wirkung auf den Blutzucker. Dosen von 0,3 mg/kg Körpergewicht verursachen beim Menschen einen leichten Anstieg des Blutzuckers, der nach ungefähr einer Stunde wieder abklingt.

Die gleichen Beobachtungen hinsichtlich der Wirkung des Regitins auf den Blutzuckeranstieg nach Adrenalin konnten G r o s s , T r i p o d und M e i e r (119) machen. So konnte die tödlich wirkende Dosis von 7,5 mg/kg Körpergewicht Adrenalin von der Maus ertragen werden, wenn vorher 0,3 mg/kg Regitin injiziert worden waren. Jedoch zeigte sich auch hierbei keinerlei Wirkung auf die Adrenalin-Hyperglykämie.

J a c o b s o n und H a r t l i n g (165) untersuchten die Wirkung des Adrenalins auf die eosinophilen Leukocyten der Ratte, wobei männlichen Albinoratten 0,02 mg/100 g Körpergewicht Adrenalin subcutan injiziert wurde. Es wurde nach 4 Stunden ein Absinken der Eosinophilen um 79% des Ausgangswertes beobachtet. Wurde aber Dihydroergotamin (0,3 mg) zusammen mit Adrenalin gegeben, wurde ein Abfall der Zahl der Eosinophilen um 46% beobachtet. Wurde dagegen Dihydroergotamin allein gegeben, stieg die Zahl der Eosinophilen um 13% an.

Eine Beeinflussung der Tachycardie nach Adrenalin bzw. der Bradycardie nach Noradrenalin durch Sympathicolytica konnten B e r n s m e i e r , E s s e r und B e c k e r (25) nicht feststellen. Die Autoren nehmen an, daß die Frequenzänderung hauptsächlich durch Einwirkung auf den Vagus und nicht durch Sympathicuseinflüsse bewirkt werden. Dananch müßte eine Bremsung des Vagus eine Tachycardie und eine Stimulierung Bradycardie hervorrufen.

Dagegen konnten H e i n z e l , M a t t h e s , M e c h e l k e und N u s s e r (140) beobachten, daß die Wirkung des Regitins auf Noradrenalin sich nicht nur auf die Blutdruckwirkung, sondern auch auf die Pulsfrequenz im Sinne einer Hemmung erstreckt.

B. Wirkung der Sympathicolytica auf Histamin

Von B i r c h e r und S c h a l c h (32) wurde beobachtet, daß Sekalepräparate wie das Ergotamin die durch Histamin ausgelöste verstärkte Magensaft- und insbesondere Salzsäureproduktion hemmen kann. Diese Hemmung ist sowohl am intakten als auch am demedullierten Tiere festzustellen. Zuerst untersuchten die Autoren die Wirkung der Sekale-Alkaloide allein auf das Meerschweinchenileum, wobei keine Kontraktionen festgestellt werden konnten. Wurde dann durch Zugabe von Histamin eine Kontraktion erzeugt, konnte diese durch Ergotamin, Dihydroergotamin und Hydergin aufgehoben werden. Wurden diese Substanzen vor der Histaminzufuhr gegeben, konnte die Kontraktion verhindert werden. Es wurden Konzentrationen von 5×10^{-4} bis 10^{-5} angewendet. Zwischen den einzelnen Substanzen bestehen keine Wirkungsunterschiede bezüglich der Dosierung, obwohl die sympathicolytischen Potenzen verschieden sind. So ist die sympathicolytische Fähigkeit des Dihydroergotamins 7mal stärker als die des Ergotamin, die des Dihydroergocornins 25mal stärker und die des Dihydroergocristins und des Dihydroergokryptins sogar 35mal stärker ausgeprägt. Dies führt die Autoren zu der Annahme, daß die anthistaminergische Wirkung dieser Substanzen nicht parallel den sympathicolytischen Effekten geht.

Auch T r i p o d und M e i e r (326) konnten bei einem anderen Sympathicolyticum ähnliche Nebenwirkungen beobachten. Sie stellten beim Regitin eine Hemmungswirkung auf das Histamin fest, meinten jedoch, daß im Hinblick auf die Hauptwirkung, die Hemmung der Sympathicomimetica und des Sympathicus, dieser Antagonimus gegenüber Histamin "nur in bescheidenem Maße von Bedeutung" ist.

Es gibt jedoch auch Beobachtungen, welche dem Ergotamin (und dem Ergotoxin) eine histaminsensensibilisierende Wirkung zuschreiben. S m i t h (309) beobachtete, daß intakte Hunde nach Gabe von 10 mg/kg Histaminphosphat intravenös im Schock sterben. Wurde das Tier mit Ergotamin vorbehandelt, genügten bereits 1 bis 2 mg/kg Körgergewicht, um die gleiche Wirkung hervorzurufen.

Von G a n t e r und S c h r e t z e n m a y r (105) wurde beobachtet, daß die Wirkung des Histamins auf den Blutdruck und auf die Gefäße trotz Gabe von Ergotamin und Ergotoxin erhalten bleibt. Insbesondere gilt dies auch für die Nierengefäße. Auch die nach Histamin auftretende Hyperglykämie wird durch Ergotamin nicht beeinflußt (94).

Da diese hyperglykämische Wirkung des Histamins durch Injektion von 5 mg Atropin pro Kilogramm Körpergewicht aufgehoben und in eine reine Hypoglykämie umgewandelt werden kann, nahm L a B a r r e (203) an, daß diese Histaminhyperglykämie wesentlich durch eine starke Reizung der nervösen Vagusendigungen in der Leber zustandekomme.

C. Wirkung der Sympathicolytica auf Heparin bzw. die Gerinnung

Bereits Donzelot und Kaufmann (73) haben gezeigt, daß zwischen Adrenalin bzw. dem Sympathicus und Heparin ein Antagonismus besteht. Heparin ist imstande, die Wirkung des Adrenalins aufzuheben und daher stammt dann auch die zu Heparin synergistische Wirkung der Sympathicolytica auf die Blutgerinnung. Gleichzeitig sahen sie während der Hibernation, welche eine Sympathicusblockade bewirkt, ebenfalls eine Neigung zur Gerinnungshemmung. Die gleichen Beobachtungen machten Laborit und Huguenard (204), welche feststellten, daß während der Anwendung von Largactil mit seiner sympathicolytischen Wirkung eine Prothrombinopenie sowie eine verlängerte Gerinnungszeit auftritt. Bei einer großen Zahl von Patienten zeigte sich eine Herabsetzung der Prothrombinwerte von 50%. Allerdings scheint die Hibernotherapie stets von einer gesteigerten sympathischen Aktivität gefolgt zu sein, was man als Gegenregulationsmechanismus auffassen kann, und es hat sich gezeigt, daß ein großer Teil der Todesfälle nach dem Absetzen der Hibernotherapie auf Thrombosen bzw. Embolien zurückzuführen ist. Es wird in diesem Zusammenhang daher eine kombinierte Behandlung mit Heparin vorgeschlagen.

Es gibt jedoch Beobachtungen, die auch auf die gegenteilige Wirkung von Sympathicolyticis auf die Gerinnungsvorgänge im Blut hinweisen. So teilten Vodopivec und Jelavić (328) mit, daß Hydergin, welches man in Dosen von 0,02 bis 0,03 mg/kg Körpergewicht subcutan injiziert hatte, eine deutliche Gerinnungsbeschleunigung hervorrief. Die Prothrombinzeiten, nach der Methode von Quick bestimmt, ergaben Werte von 4 bis 8,5 Sekunden. Die Normalwerte sind 12 bis 15 Sekunden (109).

D. Wirkung der Sympathicolytica auf die ACTH-Eosinopenie

Nach G e r h a r d u c c i (106) kann die durch ACTH hervorgerufene Eosinopenie blockiert werden, wenn gleichzeitig Dihydroergotamin gegeben worden war. Ähnliche Beobachtungen wurden von S e i f t e r u.a. (305) mit dem Sympathicolyticum Dibenamin gemacht.

VI. Kapitel - Histamin

A. Pharmakologie

Histamin, ein ß-Imidazolyl-4(5)-äthylamin mit der Bruttoformel $C_5H_9N_3$, ist eine aus farblosen Nadeln bestehende, zerfließliche, sehr leicht in Wasser und Alkohol lösliche Substanz, welche basischen Charakter hat. G u g g e n h e i m (122) hat sie zuerst in die Gruppe der "biogenen Amine" eingereiht, worunter er niedermolekulare organische Basen versteht, "die beim Ablauf der Lebensvorgänge von Tieren, Pflanzen und Mikroorganismen entstehen. Sie umfassen aliphatische, fettaromatische und einfache heterocyclische Verbindungen und treten im Zellstoffwechsel als Bausteine, Zwischen- oder Abbauprodukte auf, denen eine sehr verschiedenartige physiologische Bedeutung zukommt ..... Die einzigen gemeinsamen Merkmale der biogenen Amine liegen also in einer mehr oder minder ausgesprochenen Basizität und in einer relativ niedrigen Molekulargröße."
G u g g e n h e i m zählt außer dem Histamin noch das Adrenalin sowie das Noradrenalin (unter vielen anderen Verbindungen) zu den biogenen Aminen.

Histamin kommt unter anderem in der Schleimhaut des Dünndarmes, im Dickdarm, auch in anderen Abschnitten des Magen-Darmtraktes vor. Ferner läßt es sich in vielen Organen und Körperflüssigkeiten feststellen. So beträgt zum Beispiel der Histamingehalt menschlicher und tierischer Gewebe und Körperflüssigkeiten in mg/kg bzw. mg/l:

Blut	(Mensch)	0,25	-	0,5
Blut	(Ratte)	0,035	-	0,06
Haut	(Mensch)	5,7	-	18,0
Haut	(Ratte)	12,5	-	20,6
Lunge	(Ratte)	3,54	-	10,2
Leber	(Ratte)	0,45	-	1,3

(Auszug aus einer Tabelle von G u g g e n h e i m)

Nach G u g g e n h e i m (122) befindet sich der größte Teil des im Blut nachweisbaren Histamins in den eosinophilen Leukocyten. Auch bei vielen anderen Warmblütern ist das ebenso, mit Ausnahme des Kaninchens, bei dem die Thrombocyten den größten Teil des im Blute vorhandenen Histamins enthalten. Aus den Blutzellen kann das Histamin

herausdiffundieren, zum Beispiel bei sensibilisierten Tieren, sobald das Blut mit dem Antigen in Kontakt gebracht worden ist. In vitro nehmen aber rote wie weiße Blutkörperchen nur dann zugesetztes Histamin auf, wenn ein Konzentrationsgefälle von außen in die Blutzelle hinein besteht. So beträgt die Histaminkonzentration beim Hund normalerweise im Plasma 0-0,02 γ/ml, während die Blutkörperchen 0,55 γ/ml enthalten. Bei Rauchern ist die Histaminkonzentration im Plasma ca. 2 bis 4mal so groß wie normal.

Die Lymphe des Hundes enthält kein Histamin, dafür aber eine histaminähnliche Substanz, welche durch Antihistaminika nicht antagonistisch beeinflußt werden kann.

Die Haut der Maus enthält ca. 60% des Gesamthistamins. Lungen von Meerschweinchenembryonen enthielten kurz vor dem Werfen 219 γ/g Histamin.

Histamin ist nach Flaschenträger (98) ferner in den Erythrocyten, allerdings nur in sehr geringen Mengen, enthalten, desgleichen im normalen menschlichen Magensaft. Hier beträgt die Konzentration nach Flaschenträger bis zu 0,0017 mg%. Diese Menge übersteigt wesentlich die im Blutplasma vorkommende, die nach Staub (315) 0,0002 bis 0,001 mg% beträgt, was Flaschenträger als einen Beweis dafür ansieht, daß das Histamin des Magensaftes nicht aus dem Blut stammen kann. Ferner soll nach dem gleichen Autor der Histamingehalt des Magensaftes bei Magenkranken, welche bereits operiert wurden, bedeutend höher sein, während umgekehrt Magenkranke, welche noch nicht chirurgisch behandelt worden waren, eine besonders niedrige Histaminkonzentration im Magensaft aufweisen.

Auch im normalen Serum-Reststickstoff ist nach Flaschenträger (98) der Stickstoff des Histamins aufzufinden, und zwar im Residualstickstoff.

In der Hauptsache aber findet sich das Histamin nach den grundlegenden Untersuchungen von Riley und West (278) in denjenigen Geweben, die zugleich reich an Mastzellen sind. Dieses sind die basophilen Zellen oder Gewebsmastzellen, die bereits Ehrlich (80) im Jahre 1877 entdeckt hatte und die in der Folge von

W i l a n d e r (346, 347) als Heparindepots beschrieben worden waren. So werden zum Beispiel in der Pleura beim Ochsen sehr zahlreiche Mastzellen gefunden, und dementsprechend hoch ist auch der Histamingehalt, 200 γ/g Gewebe. Das Lungenparenchym des gleichen Tieres hat nur einen Histamingehalt von 80 γ/g Gewebe, und auch der Mastzellengehalt ist wesentlich geringer.

Nach den Untersuchungen von W e r l e und A m a n n (340) scheinen aber die Mastzellen nicht die Bildungsstätten, sondern lediglich die Depots für das Histamin darzustellen. Da nun für die Speicherung eine Substanz nötig ist, zu der das Histamin auf Grund seiner chemischen Struktur eine besondere Affinität besitzt, denken diese Autoren zuerst an das Heparin, wobei auf die starke Abhängigkeit dieser Bindung von dem herrschenden pH hingewiesen wird. Der optimale pH-Wert für die Bindung des Histamins an das Heparin soll bei pH 2,8 liegen. An diesem Bindungsvorgang sind nach der Ansicht von W e r l e und A m a n n einerseits die SO_3H-Gruppen des Heparins und andererseits die NH_2-Gruppe des Histamins beteiligt. Wenn man das Molekulargewicht des Heparins mit 16000 annimmt, ergibt sich ein Mol-Verhältnis von 1:29.

W e s t (342) ist sogar der Meinung, daß der größte Teil des Körperhistamins sich in den Mastzellen des Gewebes befindet, wenn er auch die Möglichkeit einräumt, daß dieses biogene Amin an anderen Stellen des Organismus vorkommen kann.

Die Ansicht von W e r l e und A m a n n (340) über die Funktion der Mastzelle als reines Speicherorgan für Histamin wird von M c I n t i r e (243) nicht geteilt. Dieser Autor nimmt vielmehr an, daß das Histamin nicht nur in der Mastzelle gespeichert, sondern auch gebildet wird. Die Speicherung des Histamins wird in den Mitochondrien-artigen Zellpartikeln der Mastzelle vorgenommen; der Speicherungsvorgang selbst und das Zurückhalten dieses Amins in der Zelle wird nach Ansicht von M c I n t i r e durch Ionenkräfte bewirkt, evtl. auch durch Nebenvalenzen. Dadurch verbleibt das Histamin innerhalb dieser Zellorganellen, deren Membran normalerweise für Histamin undurchlässig ist. Jedoch ist andererseits auch die Einwirkung eines aktiven, energieverbrauchenden Systems denkbar, welches das gebildete Histamin zurückhält.

Da die Histaminmengen, welche sich in den verschiedenen Organen der Tiere befinden, ausreichen würden, das betreffende Tier zu töten, ist anzunehmen, daß das Histamin, zumindest zum allergrößten Teil, nicht in freier Form vorliegt. Weil nun proteolytische Fermente (siehe weiter unten), wie Trypsin, fixiertes Histamin mobilisieren können, kann angenommen werden, daß Histamin in den Geweben amidartig mit den freien Carboxylgruppen von Aminosäuren verbunden ist. Histamin kann andererseits mit Formaldehyd und anderen Aldehyden unwirksame Verbindungen geben, aus denen Histamin bei saurer Reaktion wieder frei wird, woraus geschlossen wird, daß es auch in der Zelle an Aldehydgruppen von Zellbestandteilen gebunden sein könnte (122).

Auch nach H a a s (123) befindet sich Histamin in der lebenden Zelle nicht in freier Form, sondern ist an andere Protoplasmabestandteile gebunden. H a a s führt die Aminosäuren, wie z.B. Arginin und Lysin, an, mit denen es leicht eine Amidbindung eingeht, worauf es dann biologisch inaktiv ist. Diese peptidartige Bindung ist stark abhängig vom pH der Umgebung. Bei niedrigem pH ist die Bindung sehr locker und leicht abspaltbar, während sie im basischen Bereich sehr stabil ist. So könnten pH-Verschiebungen innerhalb der Zelle den Vorgang der Bindung bzw. Freilassung von Histamin steuern.

Nach M ø l l e r (251) erfolgt jede biologische Bildung des Histamins über die Decarboxylierung der Aminosäure Histidin durch die Histidindecarboxylase. Überlebende Nierenschnitte des Meerschweinchens, ferner Leber- und Pancreasschnitte können bei einem pH 8,6 bis 9,0 Histidin decarboxylieren. Diese Reaktion ist weder von Sauerstoff noch von Stickstoff abhängig und läuft nur mit dem natürlich vorkommenden l-Histidin ab. Über die Natur dieser Histidindecarboxylase ist nichts Genaueres bekannt. Durch Blausäure wird sie völlig blockiert.

Injiziert man dem Meerschweinchen Histidin, dann steigt der Histamingehalt der Lungen um ein Mehrfaches an. Dieses beweist, daß Histidin auch im tierischen Organismus die Muttersubstanz des Histamins sein dürfte.

Die Bildung des Histamins kann gehemmt werden; so konnte R o c h a e S i l v a (280) feststellen, daß Cortison die Neubildung von Histamin in der Haut verzögern kann, wenn die Haut vor-

her durch Gabe von Histaminlockern histaminarm gemacht worden war. S c h a y e r (295) konnte ähnliche Beobachtungen machen. Auch er fand, daß Cortison imstande war, einmal auf die Wirkung vorhandenen Histamins einen hemmenden Einfluß auszuüben, dann aber auch die Neubildung von Histamin zu blockieren. Dagegen wird jedoch nach diesem Autor die Freisetzung von Histamin durch Cortison nicht beeinflußt.

H a l p e r n (131) beobachtete, daß durch Cortison die Widerstandskraft adrenalektomierter Ratten gegenüber Histaminlockern auffällig gesteigert wurde, und auch er nimmt an, daß Cortison in der Lage ist, die Biogenese des Histamins zu hemmen.

Eng verknüpft mit dem Problem der Bindung des Histamins in der Zelle ist auch das der Freisetzung dieses biogenen Amins. Die Ansicht, daß die Ursache der Freisetzung in der Hauptsache Änderungen der Membranpermeabilität der Zelle bzw. intrazellulärer Organellen (Mitochondrien, Granula usw.) seien, wird wohl von den meisten Forschern geteilt (243). Natürlich kann man auch andere Erklärungen heranziehen. Wenn es sich bei der freisetzenden Substanz um ein Kation handelt, können Ionenaustauschvorgänge eine Rolle spielen, indem das Histamin, welches ein Kation, d.h. positiv geladen ist, aus seiner Stellung von dem Histaminlocker infolge dessen stärkerer Affinität zu den in der Zelle vorhandenen Anionen verdrängt wird. Allerdings kann man diesen Mechanismus nicht für solche Histaminlocker verantwortlich machen, welche Anionen darstellen oder gar neutral sind. Außerdem kann man mit Hilfe dieser Theorie auch nicht erklären, warum mit einem Molekül des Histaminlockers dann mehrere, ja viele Moleküle Histamin freigesetzt werden können.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit sieht M c I n t i r e (243) darin, daß es sich bei der Aufnahme bzw. Speicherung des Histamins in der Zelle um einen aktiven Prozeß handeln kann, der durch gewisse Stoffe gehemmt wird, so zum Beispiel durch Cyanid, Jodoacetat, Sauerstoffmangel. Führt man diese Stoffe zugleich mit einem Histaminlocker zu, wird die Freisetzung des Histamins erheblich vermehrt.

Es gibt nach M c I n t i r e (243) eine ganze Anzahl von Stoffen, welche Histamin freisetzen können. Dazu gehören quarternäre Verbindungen, wie das d-Tubocurarin, ferner zentral angreifende

Verbindungen wie Morphin, Codein, Papaverin, Atropin, Sympathicolytica wie das Priscol, Sympathicomimetica wie das Elastonon (Amphetamin). Aber auch Hummer-, Muschel- und Krebsextrakte können Histamin freisetzen, desgleichen proteolytische Fermente wie das Trypsin, ferner die Antigene in sensibilisierten Tieren, Pepton, und verschiedene tierische Gifte. (Über die Histamin-freisetzende Wirkung des Adrenalins siehe Kapitel III.) Ein sehr wirksamer Histaminlecker ist Compound 48/80 (ein Kondensat aus p-Methoxyphenyl-äthylmethylamin mit Formaldehyd).

Diese Verbindung wurde eingehend von F e l d b e r g und T a l e s n i k (96) untersucht. Sie verabfolgten Hunden Compound 48/80 intravenös in Dosen von 0,5 ml in der Verdünnung 1:1000 und Ratten 1 ml in der Verdünnung 1:2000 (diesen Tieren teilweise auch intraperitoneal 1:1000). Die Autoren beobachteten danach eine Erniedrigung des Histamingehaltes der Haut, welche Wochen andauerte. Ferner erzeugen intraperitoneale Injektionen bei Ratten ein ausgeprägtes Ödem der Pfoten, Ohren, des Hinterkopfes und um Mund und Nase. Zeichen von schwerem Jucken, Cyanose und ausgeprägte Erschöpfung können vorausgehen. Werden die gleichen Dosen Compound 48/80 wiederholt injiziert, dann nimmt die Intensität der Symptome ab. Steigert man dann die Dosis, werden die Symptome wieder in gleicher Stärke wie zuvor beobachtet. Mit wiederholten entsprechenden Dosen ist es möglich, sämtliches Histamin aus der Haut zu entfernen. In gleichem Maße sinkt der Histamingehalt des Skeletmuskels, und des Herzmuskels ab, dagegen bleibt der Histamingehalt des Magens, des Duodenums sowie der Leber unberührt.

Jedoch nicht nur chemische Substanzen können Histamin freisetzen. So wird nach Einwirkung kurzwelliger Strahlen in der Haut und im Blut ein erhöhter Histamingehalt festgestellt, der dadurch entsteht, daß unter der Einwirkung dieser Strahlen das Histamin aus dem Gewebe, in dem es vorher gebunden war, freigesetzt wurde. Sogar an der isolierten Lunge kann man durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht eine Abgabe von Histamin an die Perfusionsflüssigkeit erzielen (122).

Bestrahlt man Ratten mit einer mittleren letalen Röntgendosis von 600 r, dann sinkt der Blutdruck stark ab, gleichzeitig erhöht sich das Plasmahistamin auf 50 bis 100 γ%. Auch durch Verbrennung der Haut erhöhte sich das Plasmahistamin stark auf Werte von 100 bis

200 γ% von normal ca. 25 γ%. In der Ödemflüssigkeit von Brandwunden befindet sich eine histaminähnliche Substanz, die bereits 4 Stunden nach der Verbrennung nachzuweisen ist und während der nächsten zwei Tage an Konzentration zunimmt. G u g g e n h e i m (122) zitiert die Werte des Plasmahistaminspiegels bei einer Patientin mit schweren Verbrennungen: in den ersten 12 Tagen stieg die Histaminkonzentration von 0,037 auf 0,14 γ /ccm und sank erst nach zwei Monaten wieder auf die normalen Werte zurück. Aber auch nach Erfrierung steigt beim Kaninchen das Plasmahistamin auf 150% der Norm.

Auch nach H i l d e b r a n d t (144) wird durch verschiedene mechanische Einwirkungen die Konzentration des Plasmahistamins erhöht. Dieses Histamin stammt aus dem Gewebe. Die Versuche wurden an Hunden, Katzen und Kaninchen gemacht. Jedoch war die Reaktion der einzelnen Tiere in Bezug auf die Schnelligkeit, Intensität und Dauer recht verschieden. Zu den Einwirkungen zählt der Autor die Kurzwellendurchflutung, Diathermie, Fango.

Ähnliche Beobachtungen über die Histamin-freisetzende Wirkung mechanischer Insulte sind auch von K o c h (186) gemacht worden, wobei dann nach diesem Autor das freigewordene Histamin die Aufgabe hat, die Endothelzellen zu aktivieren, indem es sie in RES-Zellen umwandelt.

Desgleichen wird nach H a a s (123) durch Reizung der Haut, z.B. durch Licht, Wärme oder durch mechanische Manipulationen, in der Haut eine Histaminfreisetzung ausgelöst. Zu ähnlichen Resultaten gelangte L e w i s (207), welcher beobachtete, daß jede Hautreizung, welche mit einem Erythem verbunden ist, von einer Freisetzung Histaminähnlicher Substanzen in der Haut begleitet ist.

R o c h a e S i l v a (280) gelang es, an der mit Pepton durchströmten Hundeleber nachzuweisen, daß gleichzeitig mit dem erwarteten Heparin auch Histamin freigesetzt wurde. "Es erscheint deshalb durchaus möglich, daß die Zerstörung von Mastzellen stets mit der Freisetzung von Histamin verbunden ist." Allerdings ist sich der Autor nicht sicher, ob auch das Gegenteil der Fall ist, d.h. ob jede Histaminfreisetzung mit einer Mastzellenruptur verbunden ist.

R i l e y und W e s t (278) konnten dann nachweisen, daß die

Freisetzung von Histamin tatsächlich von morphologischen Veränderungen in den Mastzellen begleitet ist. Die direkte Verwandtschaft des Histamins mit der Mastzelle konnte durch die beiden Autoren überzeugend an Mastocytomen von Menschen und insbesondere von Hunden nachgewiesen werden. So konnte W e s t in dem Mastocytom eines Hundes die bisher höchste Histaminkonzentration eines Gewebes feststellen: 1290 γ/g Gewebe. Natürlich sind sich auch R i l e y und W e s t darüber im Klaren, daß die Mastzellen nicht den gesamten mit dem Histamin zusammenhängenden Fragenkomplex ausmachen, aber es ist gewiß, daß die Mastzelle einen Schlüssel zum Verständnis der mit Histamin zusammenhängenden Probleme darstellt.

M a c I n t o s h und P a t o n (219) haben Untersuchungen darüber angestellt, wo diese Freisetzung des Histamins in der Hauptsache stattfindet. Sie injizierten den Histaminlocker in den Stumpf der A. mesenterica caud. einer ausgeweideten Katze (auf diese Weise erreicht der Histaminlocker hauptsächlich die Haut und die Muskelgefäße der Hinterpfoten). Aus der Tatsache, daß durch diese Versuchsanordnung ein intensiverer Blutdruckabfall erzielt wurde als wenn die gleiche Menge intravenös gegeben worden wäre, schließen die Autoren, daß bei der Katze ein großer Teil des freigesetzten Histamins aus der Haut und dem Muskel kommt.

Daß Histamin im anaphylaktischen Schock und anderen ähnlichen Zuständen freigesetzt wird, wurde bereits im Jahre 1932 von B a r t o s c h , F e l d b e r g und N a g e l (18), S p i n e l l i (313), D r a g s t e d t und G e b a u e r - F u e l n e g g (76) gezeigt. Der isolierte menschliche Bronchus antwortet prompt auf die Zufuhr von Histamin mit einer Kontraktion, und diese Kontraktion wird aufgehoben durch sehr kleine Konzentrationen von Antihistaminicis. Dabei stellte sich heraus, daß Antihistaminica gegen Histamin, welches man im Versuch zuführt, 10000mal wirksamer ist als gegen das Antigen. Dieser und ähnliche Widersprüche, die man bei der Anaphylaxie beobachtet, stellen gewichtige Einwände gegen die Meinung dar, daß die Kontraktion des glatten Muskels in der Anaphylaxie zur Gänze auf die Wirkung von Histamin zurückzuführen sei. Die Hypothese, welche am besten die Widersprüche, welche bei der Anaphylaxie auftreten, erklären kann, nimmt an, daß hierbei außer Histamin noch weitere Substanzen freigesetzt werden, welche

ebenfalls auf den glatten Muskel einwirken können, für die aber ein Antagonismus gegenüber den Antihistaminicis nicht besteht.

Von H a a s (123) werden weitere in Frage kommende Faktoren aufgezählt: Acetylcholin, Kalium, proteolytische Fermente, Heparin, die sog. "slow reacting substance" u.v.a.

Die Wirkung des Histamins auf die glatte Muskulatur und die Organe, die glatte Muskelzellen enthalten, ist ausgeprägt und besteht in einer Veränderung des Tonus, in den meisten Fällen im Sinne einer Tonussteigerung. Insbesondere ist diese Wirkung ersichtlich an der Bronchialmuskulatur, aber auch am Magen-Darm-Trakt, Uterus, Gallenblase, Ureter, Harnblase usw. ist die Wirkung deutlich. Gerade der isolierte Uterus der Ratte und der Maus, ferner das Meerschweinchenileum, sind infolge ihrer Empfindlichkeit gegenüber der kontrahierenden Wirkung des Histamins geeignet, als Testorgan zu dienen (122).

Die Wirkung des Histamins auf die Gefäße besteht hauptsächlich in einer Erweiterung der Kapillaren. Ferner wird die Permeabilität der Gefäßwand erhöht. Das Histamin wirkt direkt, ohne Zwischenschaltung von vegetativen Nerven, allerdings scheint nach G u g g e n h e i m (122) das Histamin auf das Vegetativum dahingehend einzuwirken, daß der Sympathikotonus zurückgedrängt wird und das Gleichgewicht zu Gunsten des Parasympathicus verschoben wird. Gleichzeitig mit der Kapillarerweiterung erfolgt eine Schädigung des Kapillarendothels.

Die Folge davon ist ein Austritt von Plasma aus der Blutbahn und weiter eine Bluteindickung mit relativer Vermehrung der Erythrocytenzahl. Nach G u g g e n h e i m (122) ist aber die Gefäßerweiterung nicht generell gültig, es kann unter Umständen als Folge einer Histamininjektion auch Gefäßverengerung eintreten; diese Gefäßkonstriktion tritt allerdings immer an den zentraler gelegenen Gefäßen auf, wobei der Ausgangstonus der Gefäße von Bedeutung ist. Bei ursprünglich hohem Gefäßtonus resultiert immer eine Gefäßerweiterung, während bei niedrigem Gefäßtonus eine Gefäßverengerung auftreten kann. Die Folge ist dann Blutdrucksteigerung, statt normalerweise Blutdrudksenkung.

In dieser Hinsicht wurden bereits im Jahre 1926 von B u r n und D a l e (45) Untersuchungen angestellt, welche sich mit dem soge-

nannten "Histamin-Paradoxon" befaßten: bei der intakten Katze verursacht nämlich Histamin eine allgemeine Vasodilatation; dagegen bewirkt es am durchströmten, isolierten Katzenorgan eine Vasokonstriktion. Durch K i l l i a n (185) wurde gezeigt, daß die Wirkung des Histamins sich nicht nur auf die Kapillaren, sondern auch auf die Arteriolen erstreckt. Die Kapillaren werden in der Hauptsache erweitert. Dagegen werden die Arteriolen, welche mehr herzwärts gelegen sind, unter Umständen verengert. Die Autoren führen diese Vasokonstriktion auf freigesetztes Adrenalin zurück, worüber später noch zu berichten sein wird.

Auch nach D r a g s t a e d t (75) besteht die Wirkung des Histamins auf die Gefäße in einer Kapillarerweiterung, und auch dieser Autor erklärt die Wirkung durch direkte Beeinflussung des Kontraktionsmechanismus, welche unabhängig ist von nervalen Faktoren und humoralen Regelungen. Gleichzeitig findet nach diesem Autor eine Durchlässigkeitssteigerung der Kapillarwände statt, wobei diese unabhängig von der Kapillarerweiterung auftreten soll.

Nach H ä r t f e l d e r u.a. (127) ist die gefäßerweiternde Wirkung des Histamins besonders im Bereich des Kopfes ausgeprägt, was zur Entstehung von Kopfschmerzen Anlaß gibt.

Die Frage, ob das Histamin physiologischerweise an den Vorgängen der Vasodilatation beteiligt ist, diskutiert W h e l a n (345), und er kommt zu dem Schluß, daß zwar bis jetzt eine Teilnahme des Histamins an diesen Vorgängen noch nicht gezeigt werden konnte, daß aber die Möglichkeit besteht, daß Histamin in den Zellen, auf die es wirkt, freigesetzt wird, also in den Zellen der glatten Muskulatur der Gefäße, und daß diese Zellen für die Antihistamine undurchlässig sein müssen. Es würde sich also hierbei um sogenanntes "intrinsic"-Histamin handeln, dessen Existenz bereits D a l e (67a) gefordert hatte.

Die Coronargefäße zeigen bei den einzelnen Tierarten verschiedene Reaktionen: z.B. erweitern sie sich bei der Katze und dem Hund, dagegen verengern sie sich bei Meerschweinchen und Kaninchen.

Die Venen antworten auf die Histaminwirkung im allgemeinen mit Konstriktion; am isolierten Gefäß wirken dann schon sehr niedrige Kon-

zentrationen. Sehr empfindlich sind die Lungenvenen; schon kleine Histamindosen rufen bei Hund und Katze eine Erhöhung des venösen Druckes im kleinen Kreislauf hervor. Auch die Lebervenen reagieren auf Histamin mit Konstriktion, so daß infolge Einflußsperre des Leberblutes in den großen Kreislauf ein Absinken des Blutdruckes die Folge ist.

Histamin wirkt auf die Funktion der Drüsen allgemein sekretionsfördernd. Am deutlichsten ist diese Wirkung an den Drüsen der Magenschleimhaut ausgeprägt. Subcutane oder intramuskuläre Injektion ist im allgemeinen wirkungsvoller als intravenöse, jedoch kann man auch mit dieser die Histaminwirkung gut darstellen, wenn langsam verdünnte Histaminlösungen infundiert werden. Auch die orale Zufuhr allerdings großer Dosen Histamin kann ähnliche, allerdings abgeschwächte Wirkungen haben. Bereits 0,003 mg/kg Histamin, subcutan gegeben, ergibt beim Hund eine Sekretionssteigerung, die dann besonders nach 0,2 bis 1 mg deutlich wird. Das Histamin kommt auf dem Blutweg an die Magendrüsen heran, wobei die stimulierende Wirkung anscheinend ohne Einschaltung von Nerven bzw. nervösen Organen als Vermittler ausgeübt wird. Atropin ist imstande, die sekretionsfördernde Wirkung des Histamins zum Teil zu verhindern. Dagegen hat die Durchschneidung des Vagus beiderseits keinen Einfluß auf die Histaminwirkung (122).

Der Mensch ist auf die stimulierende Wirkung des Histamins auf die Sekretion der Magendrüsen wesentlich empfindlicher als der Hund, hier wirken bereits 10fach geringere Mengen: 0,5 mg Histamin, subcutan injiziert, verursachen bereits eine Sekretion, welche 1 Stunde anhält.

Dagegen ist die Wirkung des Histamins auf die Speichel- und Darmschleimhautdrüsen, ferner auf das Pancreas bedeutend geringer (75).

Histamin wirkt auf das Herz in kleinen Dosen, indem es die Frequenz und das Minutenvolumen steigert. Erst große Dosen führen zu Dilatation und Drucksteigerung insbesondere im linken Vorhof (122). Allerdings sprechen ältere Autoren (282) vom Histamin in Schockdosen als von einem "ausgesprochenen Herzgift". Diese Ansicht ist nach den neueren Untersuchungen wohl nicht in jeder Hinsicht zutreffend, und die Vorstellung, daß die Herzwirkung des Histamins mehr indirekter Natur sei, ist wohl richtiger.

Daß Histamin imstande ist, eine relative Vermehrung der roten Blutkörperchen durch die Verminderung des Plasmas zu erzeugen, wurde bereits erwähnt. Eine weitere Wirkung des Histamins auf das Blutbild besteht nach L o n g (214) darin, eine Verminderung der zirkulierenden Eosinophilen zu bewirken. Da nun angenommen wird, daß die Verminderung der zirkulierenden Eosinophilen des Blutes eine mehr oder weniger spezifische Eigenschaft der Nebennierenrindenhormone vom Typ der Glucocorticoide ist, könnte man annehmen, daß durch die Zufuhr des Histamins ein komplizierter Reaktionsablauf Nebennierenmark --> Hypophyse --> Nebennierenrinde in Gang gesetzt worden sei, weiß man doch, daß Histamin auch auf das Nebennierenmark im Sinne einer Stimulierung mit Ausschüttung von Katecholaminen einzuwirken vermag. Jedenfalls sind Sympathicolytica in der Lage, diesen Abfall der Eosinophilen nach Histamin, welcher 1 Stunde nach der subcutanen Injektion von Histamin erfolgt, aufzuheben. Eigenartigerweise haben diese Substanzen keine Wirkung auf den verzögerten Eosinophilenabfall, welcher ca. 4 Stunden nach der Injektion auftritt (214). Auf der anderen Seite stellt H a a s (126) fest, daß Histamin keinerlei Wirkung auf die weißen Blutzellen ausübt.

Nach K o m l ó s und F ö l d e s (189) bewirkt Histamin auch in letalen Dosen keine Abnahme des Sauerstoffverbrauches. Die Autoren verabreichten Ratten einheitlich 80,0 mg/kg Histamin intraperitoneal und konnten bei wachen Tieren keine Veränderung des Grundumsatzes feststellen. Wurden die Tiere dagegen in Urethan-Narkose versetzt (0,8 g/kg Urethan subcutan), dann trat eine deutliche Grundumsatzsenkung auf, die die Verfasser auf das Fehlen einer intensiven Gegenregulation infolge des hemmenden Einflusses der Narkose zurückführen. Diese Gegenregulation dürfte nach Ansicht der Autoren in einer Freisetzung von Adrenalin durch das Histamin gegeben sein, und die stoffwechselsteigernde Wirkung des Adrenalins gleicht dann im Zuge dieser Gegenregulation den depressiven Effekt des Histamins wieder aus.

Überhaupt ist der Zustand, die Tonuslage des Zentralnervensystems maßgeblich beteiligt an dem Wirkungscharakter eines in den Organismus gebrachten Pharmakons. Es laufen sofort Gegenregulationsmechanismen an, welche die Aufgabe haben, die Wirkung des applizierten Pharmakons zu mindern bzw. gänzlich aufzuheben. Unter den Maßnahmen, die dem Organismus zur Verfügung stehen, sind insbesondere zwei von

großer Wichtigkeit. Einmal wird versucht, durch vermehrte Abbaugeschwindigkeit bzw. Ausscheidungsgeschwindigkeit die Substanz wieder zu eliminieren, und zweitens können Mechanismen ausgelöst werden, welche die Arzneiwirkung auf humoralem oder neuralem Wege blockieren können. Die zweite Möglichkeit ist die wichtigere und auch in vielen Fällen vorliegende.

Ferner besteht eine Wirkung des Histamins auf den Blutzuckerspiegel. Nach Guggenheim (122) kann Histamin durch zentrale Reizung eine Hyperglykämie auslösen. Beim Histaminschock des Hundes findet sich unter anderem auch eine starke Erhöhung des Blutzuckerspiegels. Nach Chambers und Thompson (55) stieg der Blutzucker um etwa 200% an, um nur allmählich wieder zur Norm zurückzukehren. Auch La Barre (203) erhielt beim Meerschweinchen einen ausgeprägten Anstieg des Blutzuckers nach intravenösen Injektionen von 0,5 - 1 mg Histamin, wobei nach Abklingen der Hyperglykämie eine leichte Hypoglykämie folgte. Wurden die Nebennierenvenen beiderseits abgebunden, blieb die Hyperglykämie trotzdem erhalten. Daraus wird geschlossen, daß eine Adrenalinabgabe nicht die Ursache der Blutzuckersteigerung sein kann. Auch Sympathicolytica wie Ergotamin konnten diesen Blutzuckeranstieg nach Histamin nicht verhindern. Die Hyperglykämie scheint nach Feldberg (94) auf einer Glycogenabgabe aus der Leber zu beruhen. So ist der Glycogengehalt der Hundeleber 15 Minuten nach Auftreten des Histaminschocks um ca. 80% vermindert, jedoch nahm der Glycogengehalt des Herzmuskels und der der quergestreiften Muskulatur um je etwa 60% ab. Allerdings ist Atropin in der Lage, sowohl die hyperglykämische Wirkung des Histamins als auch seine glycogenabbauende Wirkung auf die Leber völlig zu blockieren. Es wurden Dosen von 5 mg/kg Atropin vor Zufuhr des Histamins in Schockdosen verwendet. Dann verursachte Histamin eine reine Hypoglykämie. La Barre (203) und mit ihm Feldberg (94) sieht deshalb die Glycogenabgabe aus der Leber nach Histamin als eine starke Reizung der nervösen Vagusendigungen in der Leber an, die unterbleibt, wenn Atropin zugeführt wird. Andererseits scheint Histamin selbst eine Zuckerbildung nach Feldberg (94) zu verursachen.

Durch Histamin wird ein Abfall der Ascorbinsäure der Nebenniere verursacht, welcher durch die Antihistaminica Phenergan, Pyribenzamin u.a.

verhindert werden kann (126). Auch nach L o n g (214) kann Histamin eine Depletion der Nebennierenascorbinsäure bewirken, wobei jedoch der Wirkungsmechanismus der Histaminwirkung nicht restlos geklärt ist. Auch W e i d m a n n und M ø l l e r (336) haben dieses Problem untersucht. Nach ihren Befunden wird die Depletionswirkung durch Hypophysektomie aufgehoben, was als Beweis dafür angesehen wird, daß die Substanz, welche die Depletionswirkung verursacht, in diesem Falle das Histamin, also auf dem Wege über eine Stimulierung des Hypophysenvorderlappens wirksam wird.

Von S e l y e (306) wird ebenfalls die Möglichkeit in Betracht gezogen, daß "histaminähnliche toxische Stoffwechselprodukte" imstande sind, eine Freisetzung von ACTH zu bewirken.

Da Adrenolytica diesen Histamineffekt zum Teil aufheben können, wurde an eine direkte Einwirkung des Histamins auf die Nebenniere im Sinne einer Ausschüttung von Adrenalin gedacht. Da diese Blockierungsversuche jedoch nur beschränkt wirksam sind, wird daraus der Schluß gezogen, "daß weder Adrenalin, noch Noradrenalin, noch Histamin oder Acetylcholin alleinige Faktoren in dem hypothalamisch-hypophysären Bindeglied sind (214).

Weiter ist Histamin nach J a n c s ó (167) und A n t a l ó c z y (6) ein wirkungsvoller Aktivator des RES, es mobilisiert die Zellen des retikulären Bindegewebes. Zugleich mobilisiert es auch die Mastzellen und führt so zu einer Hyperheparinämie. Diese Aktivierung des RES stellt nach K o c h (186) eine zweckmäßige Verteidigungsmaßnahme des Organismus dar. Bringt man auf die Haut der Ratte Histamin, so werden die Endothelzellen der kleinen Venen, die normalerweise nicht zum RES gehören, in speicherungsfähige Zellen umgewandelt. Man kann das durch intravenös zugeführte Tuschepartikelchen nachweisen, welche in diese Zellen eindringen und sie so markieren. Diese Tuschegranula werden bei unbehandelten Tieren nicht in die Endothelzellen aufgenommen. Diese Wirkung des Histamins wird durch Antihistaminica völlig aufgehoben. J a n c s ó (167) konnte nachweisen, daß die Speicherungsfähigkeit der v. K u p f e r 'schen Sternzellen z.B. durch ein Antihistaminicum wie Antistin völlig aufgehoben werden kann; Histamin bringt diese Speicherungsfähigkeit wieder in Gang. Nach J a n c s ó (167) hat Histamin eine hormonartige Funktion im Organismus: es sorgt für die Funktion der ganzen

zellulären Abwehr und kann bei Bedarf auch Endothelzellen in diese Abwehr einspannen.

Daß Histamin auch bei der Übertragung von Nervenreizen und zur Fortleitung ähnlich wie Acetylcholin und Noradrenalin mitwirkt, stellten bereits K w i a t k o w s k i (202) und v. E u l e r (88) fest. Es scheint, daß es sich bei diesem biogenen Amin um eine Art Neurohormon handelt und daß es neben den cholinergischen und adrenergischen Nervenfasern auch histaminergische gibt. Insbesondere scheinen hierzu die postganglionären Fasern zu gehören.

T r e n d e l e n b u r g (324) fand, daß Histamin auf den glatten Muskel der Nickhaut der Katze keine direkte Wirkung hat und daß andererseits seine indirekte Wirkung nicht völlig durch die Freisetzung von Adrenalin oder Noradrenalin erklärt werden kann. Beide Katecholamine wirken nach den Untersuchungen des Autors stärker auf die entnervte Nickhaut. Histamin scheint den Übergang durch das Ganglion cervicale craniale fördernd zu beeinflussen, also eine Wirkung auf ein peripheres sympathisches Ganglion zu besitzen, welche mit der Wirkung von z.B. Adrenalin vergleichbar ist. Ferner wurde die Wirkung des Histamins auf die höheren sympathischen Zentren untersucht. Es wurde, um eine periphere Wirkung des Histamins zu verhindern, diese Substanz in den Seitenventrikel der Katze (in Mengen von 5 bis 100 γ) injiziert, worauf in 85% der Versuche ein Anstieg des Blutdruckes beobachtet wurde. Dieses schien ein echter Histamineffekt zu sein, denn eine voraufgehende Injektion von 30 bis 60 γ Mepyramine in den Seitenventrikel konnte diesen Blutdruckanstieg verhindern. Dieser Blutdruckanstieg konnte aber nicht durch Durchschneidung des Rückenmarkes verhindert werden, woraus auf einen zentralen Ursprung des Blutdruckanstieges geschlossen wurde. Alle diese Versuchsergebnisse legten die Vorstellung nahe, daß Histamin nicht nur auf die peripheren Ganglienzellen des sympathischen Nervensystems eine Wirkung ausübt, sondern ebenso die zentralen Ganglienzellen dieses Systems beeinflußt.

Oral aufgenommenes Histamin wird vom Dünndarm aus am raschesten resobiert, wesentlich langsamer vom Magen und vom Colon aus. So werden 500 mg Histamin während 2 Stunden zur Hälfte aus dem Magen-Darm-Trakt eines 5 kg schweren Hundes resorbiert. Allerdings wird

der größte Teil des Histamins schon während oder kurz nach der Resorption zerstört. Auch Histamin, welches direkt in die Blutbahn gebracht wurde, verschwindet sehr schnell aus dem Kreislauf. So waren nach G u g g e n h e i m (122) beim Hunde 0,5 und 1,0 mg/kg intravenös verabreichtes Histamin nach 2 Minuten noch im Blut nachzuweisen, aber nach 5 Minuten konnte man kein Histamin mehr im Blut finden. Es ist interessant, daß Tiere, denen die Nebennieren entfernt worden waren, das Histamin nur viel langsamer entgiften können.

Isolierte Organe, welche mit Perfusionsflüssigkeit durchströmt werden, können zugeführtes Histamin nur sehr langsam entgiften, z.B. kann eine isolierte Katzenlunge innerhalb von 90 Minuten 0,3 mg Histamin entgiften. Schaltet man die Leber bei der Durchströmung ein, dann wird die Entgiftung intensiver, und am schnellsten verschwindet zugeführtes Histamin, wenn die Niere arbeitet.

Eine Entgiftungsmöglichkeit für Histamin besteht in der Lunge. Nach E i c h l e r und S p e d a (84) ist diese Entgiftung abhängig von der Stärke der Ventilation. Ist die Atmung forciert, dann wird auch injiziertes Histamin stärker abgefangen; lähmt man umgekehrt das Atemzentrum durch z.B. Morphin, dann ist die Entgiftung des Histamins viel weniger intensiv, sie kann sogar gänzlich sistieren.

Dagegen scheint die Ascorbinsäure auf den Abbau bzw. die Entgiftung des Histamins keinen Einfluß zu haben (122).

Auch B e s t (28) konnte bereits im Jahre 1929 zeigen, daß Extrakte aus tierischen Geweben das Histamin zerstören können und er nannte dieses Fermentsystem "Histaminase". Z e l l e r (353), ferner G u g g e n h e i m (122) hielten die Diaminoxydase für identisch mit der Histaminase, da ein strenger Parallelismus zwischen der Zerstörung des Histamins und des Cadaverins besteht und da ferner der Abbau beider Substanzen durch Antagonisten der Diaminoxydase gehemmt wird. Insbesondere sind Carbonyl-Verbindungen sehr wirkungsvolle Blocker der Diaminoxydase, z.B. Semicarbazid, Thiosemicarbazid und Hydroxylamin. Z e l l e r (353) nahm an, daß die Diaminoxydase selbst Carbonylgruppen enthält und damit Verbindungen mit den blockierenden Substanzen eingeht. Jedoch auch verschiedene andere Stoffe können die Diaminoxydase hemmen, z.B. Guanidin und Iminazol. Eine sehr wirkungsvolle blockierende Substanz ist das Amineguanidin, welches ebenfalls eine reaktionsfähige Aminogruppe wie die typischen

Carbonylreagenzien enthält.

Die Histaminase kommt vor in der Schleimhaut des Dünndarmes, in der Lunge, in Leber und Niere, ferner in größeren Mengen in der Placenta von Mensch und Ratte. Nach G u g g e n h e i m (122) steht die Histaminase der Diaminoxydase nahe. Wahrscheinlich besitzt sie zusätzlich ein Riboflavin-adenin-dinukleotid, wodurch die oxydative Sprengung des Imidazolringes möglich wird.

Die Histaminase kann durch verschiedene Stoffe blockiert werden, z.B. Cyanid, Semicarbazid, Bisulfit, ferner Iproniazid; weitere Hemmsubstanzen sind Cadaverin, Pepsin, Trypsin (122). Dagegen soll Heparin keine Wirkung auf die Histaminase-Aktivität besitzen.

Andererseits werden Verbindungen (z.B. Pyridyläthylamin, Pyrazoläthylamin), welche durch Histaminase nicht zerstört werden, also z.B. strukturell mit Histamin verwandte Verbindungen, die in ähnlicher Weise wirksam sind, auch nicht durch die Histaminase-Blocker in ihrer Wirkung potenziert.

Die Autoren fanden, daß alle Histaminase-Blocker die Wirkungen injizierten Histamins potenzierten. Die Histaminase-Blocker haben gerade in den Geweben die größte Aktivität, welche den meisten Gehalt an Histaminase haben, z.B. die Trachea.

Der Abbau des Histamins kann am besten geprüft werden durch das Verschwinden seiner kontrahierenden Wirkung auf den isolierten Meerschweinchendünndarm. Der histaminolytische Index ist ein Maß dafür, wieviel Prozent von 3 γ Histamin-diphosphat pro cm^3 Blut innerhalb von 30 Minuten zerstört werden.

Jedoch ist die Diaminoxydase nicht das einzige Ferment, welches imstande ist, das Histamin oxydativ zu desaminieren. Z e l l e r , S t e r n und B l a n k s m a (354) haben festgestellt, daß auch die Monoaminoxydase Histamin angreifen kann. Die Monoaminoxydase kann auch Tyramin und Adrenalin desaminieren; sie findet sich hauptsächlich in den Mitochondrien. Aus der Tatsache, daß Antihistaminica den Abbau von Histamin durch eine Aufschwemmung dieser Mitochondrien aus Nierenrinde viel stärker hemmen als Cadaverin, welches das typische Substrat für die Diaminoxydase ist, wird geschlossen, daß die Monoaminoxydase eher als Diaminoxydase am Abbau von Histamin betei-

ligt ist. Ferner wurde an Mitochondrienpräparationen von Rinderleber durch Differentialzentrifugation festgestellt, daß sie mit Histamin zusammengebracht, eine Sauerstoffaufnahme über viele Stunden verursachten, obwohl Diaminoxydase nicht vorhanden war. Da die Monoaminoxydase in sehr vielen Geweben gefunden wird, können wesentliche Mengen von Histamin abgebaut werden. Ferner ist durch die Möglichkeit der Anwendung von Iproniazid, welches eine spezifische Hemmsubstanz für die Monoaminoxydase darstellt, eine ausreichend genaue Differenzierung zwischen den beiden Aminoxydasen gegeben. Es hat also unter Berücksichtigung oben genannter Befunde den Anschein, als ob die Monoaminoxydase am Abbau des Histamins im Organismus einen wesentlichen Anteil hat.

Nicht nur im Gewebe, sondern auch im Plasma findet sich eine histaminolytische Substanz, die bislang noch nicht exakt differenziert werden konnte, und G u g g e n h e i m (122) gibt an, daß 1 Liter Hundeserum auf Grund dieser histaminolytischen Eigenschaft in 24 Stunden 900 γ Histamin zerstören kann. Auch P a r r o t und L a b o r d e (262) machten ähnliche Beobachtungen. Sie testeten eine Lösung, welche Histamin-Dihydrochlorid (10^{-6}) und 5% normales Serum vom Menschen enthielt, auf ihre biologische Aktivität am Meerschweinchen-Ileum und konnten feststellen, daß die Histaminwirkung um ca. 30% abgenommen hatte. Wurde dagegen Serum von Patienten mit allergischen Erkrankungen benutzt, dann konnte keine Abnahme der Histaminaktivität festgestellt werden. Die histaminolytische Wirkung des Serums wurde auch durch Hypophysektomie sowie Adrenalektomie aufgehoben, bei letzterer konnte jedoch durch Zufuhr geeigneter Mengen Cortison die Histamininaktivierende Wirkung des Serums wiederhergestellt werden. Es scheint also nach der Ansicht dieser Autoren der Hypophysenvorderlappen mit seinem tropen Hormon und die Nebennierenrinde mit dem Cortison eine entscheidende Wirkung auf die Histamin-inaktivierende Wirkung des Plasmas auszuüben.

Es scheint sich nach P a r r o t und L a b o r d e (262) in der γ-Globulinfraktion des Plasmas (Fraktion II nach E.J. C o h n) ein Faktor zu befinden, welcher auf die histaminolytische Wirkung des Plasmas einen hemmenden Einfluß ausübt. Dieser Faktor kann durch protrahierte Dialyse ausgeschaltet werden. Nach Adrenalektomie und bei allergischen Zuständen der Ratte ist eine Zunahme dieses Hemm-

faktors zu beobachten, wodurch die histaminolytische Fähigkeit des Serums vermindert wird.

Nach der Ansicht von R i l e y (277) sind es insbesondere die Eosinophilen im zirkulierenden Blut, welche den Abbau bzw. die Entgiftung des Histamins bewerkstelligen. Da sich nach verschiedenen Autoren gerade in den Bluteosinophilen der größte Teil des Bluthistamins befindet, könnte es durchaus sein, daß gerade an diesen Stätten hoher Histaminkonzentration auch die Aminoxydaseaktivität besonders hoch ist.

A r u n l a k s h a n a , M o n g a r und S c h i l d (10) haben festgestellt, daß die Kontraktionen des Meerschweinchen-Ileums auf Histamin durch Histaminase-Inhibitoren stark potenziert wurden. Ferner konnte gleichzeitig der Histaminasegehalt durch den prozentualen Abbau von Histamin in der Konzentration von 10^{-7} durch Meerschweinchengewebe (Trachea, Ileum, Uterus) geschätzt werden. Dabei ergab sich, daß Tracheagewebe bereits in 39 sec die Hälfte der Histaminmenge zerstören kann, Ileumgewebe in 47 Sekunden und Uterusgewebe in 77 Sekunden, woraus zu erkennen ist, daß beim Meerschweinchen das Gewebe der Trachea die höchste Histminaseaktivität besitzt.

Bereits E i c h l e r (82) stellte fest, daß Histamin bei wiederholter Injektion an Wirksamkeit verliert, daß also eine Tachyphylaxie auftritt. Auch G u g g e n h e i m (122) konnte die gleichen Feststellungen machen. Es wurden an Kaninchen, Hunden, Katzen und Mäusen nach mehrmaligen Injektionen kleiner Histamindosen oben erwähnte Gewöhnungserscheinungen beobachtet. Sensibilisiert man Meerschweinchen gegen Eiklar und injiziert man dann dem gleichen Tier mehrere Male hintereinander subcutan Histamin in kleinen Mengen, dann unterbleibt nach Reinjektion des Antigens der anaphylaktische Schock. Allerdings spricht gegen diese Ansicht die von G u g g e n h e i m (122) selbst beobachtete Tatsache, daß in Vergleichsversuchen sich der Prozentsatz von tödlich ausgehendem Schock durch Histaminvorbehandlung nicht verändert. Am Uterus wiederum ist nach Histaminvorbehandlung eine geringere Ansprechbarkeit auf das Antigen feststellbar, was G u g g e n h e i m auf eine erhöhte Resistenz gegenüber Histamin zurückführt. Meerschweinchen reagieren auf diese Vorbehandlung mit Histamin bzw. Desensibilisierung nicht. Der Autor nimmt an, daß diese Desensibilisierung entweder durch Bildung von Histaminanti-

körpern oder von Histaminase verursacht werden kann.

Bringt man Histamin in die menschliche Haut, wird eine komplexe Reaktion ausgelöst, die man nach dem ersten Beobachter L e w i s als "dreifache Reaktion" bezeichnet: an der Einstichstelle entsteht eine lokale Rötung, im Bezirk dieser lokalen Rötung bildet sich eine Quaddel aus und die Umgebung bildet einen roten Hof. Diese drei Symptome sind voneinander unabhängig, sie treten nicht nur nach Histamin, sondern auch als typische Reaktion der Haut auf die verschiedensten äußeren Reize auf (122, 94).

Ein kleiner Teil des Histamins wird unverändert mit dem Harn ausgeschieden. So findet sich Histamin im Harn vom Menschen in einer Menge von 0 - 0,012 mg/l; der Harn gravider Frauen enthält sogar 0,1 - 1,6 mg/l Histamin; der Urin von Kaninchen, Katzen enthält lediglich Spuren; während der Schwangerschaft (siehe oben) erhöht sich die Histaminausscheidung, ferner nach oraler oder parenteraler Zufuhr. Ein weiterer kleiner Teil des Histamins wird in gepaarter Form ausgeschieden; es läßt sich durch hydrolytische Spaltung daraus freisetzen. Der Großteil des zugeführten Histamins (bei der Maus 66%) wird im Organismus abgebaut.

Wenn man die bisherigen Ausführungen über die Eigenschaften und Wirkungsarten des Histamins überdenkt, könnte man zu der Ansicht kommen, daß es sich bei diesem biogenen Amin um eine Substanz von zentraler physiologischer Bedeutung handeln müßte. Aber es gibt gewichtige Stimmen, die diese Auffassung nicht unbedingt teilen. So schreibt R o c h a e S i l v a (280): "wenn wir an die Rolle denken, die Histamin möglicherweise in der normalen Physiologie spielt, beschleicht uns ein Gefühl der Enttäuschung. Obwohl es sich um eine hochwirksame Substanz handelt, die in nahezu allen Organen oder Geweben des Körpers in Mengen enthalten ist, die nicht nur physiologische, sondern auch drastische pathologische Wirkungen auszulösen vermögen, scheint diese einer physiologischen Bedeutung zu entbehren."

Es bleibt abzuwarten, ob R o c h a e S i l v a (280) mit seiner Meinung recht behält, denn man muß zugeben, daß sich eine ganze Anzahl Tatsachen angesammelt haben, die schon für eine physiologische Bedeutung des Histamins sprechen, man denke z.B. an die Feinregelung

der Gefäßweite durch den Antagonismus von Histamin und Adrenalin u.v.a. So schreibt G u g g e n h e i m (122): "Die Stapelung beträchtlicher Histaminmengen sowie das Vorkommen von Histidindecarboxylase und Histaminase innerhalb des tierischen Organismus berechtigen zur Vermutung, daß dem Histamin sowohl unter physiologischen wie pathologischen Zuständen eine erhebliche Bedeutung zukommt".

B. Wirkung des Histamins auf Adrenalin

Es gibt sehr viele Beobachtungen darüber, daß das Histamin in der Lage ist, eine Ausschüttung von Adrenalin aus der Nebenniere zu bewirken. So schreibt D u n l o p (78), daß Histamin zu einer Freisetzung von Adrenalin aus der Nebenniere führt und man könne dessen Wirkungen "unter besonderen Versuchsbedingungen" an der Pupille (Mydriasis), am Blutdruck (Anstieg) sowie am Blutzucker (Hyperglykämie - siehe dagegen F e l d b e r g 94) erkennen. So wird 5 Minuten nach intravenöser Injektion von 1 - 5 mg/kg Histamin beim Hund die Adrenalinausschüttung von 0,02 - 0,03 μ/g pro Minute auf 0,3 bis 0,7 μ/g/min gesteigert (334).

Über die Wechselbeziehungen zwischen Histamin und Adrenalin stellte M a l o r n y (220) fest, daß durch wiederholte Gaben von kleinen Histaminmengen der Tierkörper gegenüber Adrenalin sensibilisiert werden kann, der Organismus gerät in einen erhöhten Sympathicotonus. M a l o r n y erklärt sich dies damit, daß Histamin eine Freisetzung von Adrenalin verursacht.

Bereits B u r n und D a l e (45) beobachteten im Jahre 1926 am durchströmten Katzenorgan, daß sowohl Histamin als auch Adrenalin, wenn man die Substanzen in kleinen Dosen injiziert, einen Ausstoß des Antagonisten zur Folge hat; danach sollen kleine Quantitäten von Histamin einen Effekt verursachen, der mehr an die Wirkung des Adrenalins als an die des Histamins selber erinnert.

Wenn bei der Katze das Ganglion cervicale craniale einer Seite entfernt wird, dann reagiert die Pupille dieser Seite gegenüber Adrenalin mit gesteigerter Empfindlichkeit. Nun hatte bereits D a l e (65) festgestellt, daß eine Zufuhr von Histamin in Dosen von 0,01 bis 0,1 mg eine Erweiterung dieser Pupille hervorruft, und er schloß daraus, daß die Injektion von Histamin eine Ausschüttung von Adrenalin aus der Nebenniere zur Folge haben müsse. Entfernte man die Nebennieren, dann blieb die Pupillenerweiterung aus. Dagegen tritt die Pupillenerweiterung auch ein, wenn man die beiden Nn. splanchnici durchtrennt, also muß, so schlossen die Autoren, diese Pupillenerweiterung als eine direkte Wirkung des Histamins auf die Nebennieren angesehen werden.

Auch bei decerebrierten Katzen mit niedriger Blutdruckausgangslage

muß die Histamininjektion in Höhe von ca. 0,01 mg nicht unbedingt eine reine Blutdrucksenkung hervorrufen. Oft ist genau das Gegenteil der Fall, indem auf eine anfängliche Hypotonie eine längere Zeit andauernde Blutdrucksteigerung einsetzt, wobei dieser sekundäre Anstieg die Depressionswirkung des Histamins weitgehend überdecken kann. Der Nachweis, daß es sich bei diesem sekundären Blutdruckanstieg tatsächlich um eine Ausschüttung von Adrenalin aus dem Nebennierenmark handelt, konnte dadurch erbracht werden, daß nach Entfernung beider Nebennieren dieser Effekt des Histamins ausblieb. Ferner kann man durch Vorbehandlung des Versuchstieres mit Sympathicolytica (zum Beispiel Ergotamin oder Ergotoxin) statt des sekunsären Blutdruckanstieges eine noch weitgehendere Blutdrucksenkung erzielen als bei den nicht vorbehandelten Tieren, was auf die Umkehrwirkung der Sympathicolytica auf die Blutdruckwirkung des Adrenalins zurückzuführen ist (65).

Allerdings besitzt Histamin auch selbst gefäßverengernde Eigenschaften, die aber nur bei sehr hohen Dosen zum Vorschein kommen und die dann auch nach Entfernung der Nebennieren vorhanden sind (94).

F e l d b e r g (94) konnte jedoch, obwohl es sicher war, daß Histamin in kleinen Dosen eine Adrenalinfreisetzung zur Folge hatte, die daraufhin zu erwartende Adrenalin-Hyperglykämie nicht beobachten.

Dagegen steht die Ansicht von G u g g e n h e i m (122), der eine solche Blutzuckersteigerung neben anderen Adrenalinwirkungen, wie Pupillenerweiterung und der besagten Blutdruckerhöhung nachweisen konnte.

Die gefäßverengernde und gleichzeitig stoffwechselsteigernde Wirkung des als Gegenregulationsmaßnahme des Organismus auf zugeführtes Histamin ausgeschütteten Adrenalins wird von K o m l ó s und F ö l d e s (189) besonders betont. Als Beweis wird angeführt, daß Ratten, denen die Nebennieren entfernt worden waren, infolge des Fehlens dieser Adrenalingegenregulation gegen Histamin wesentlich empfindlicher seien.

Da es sich aber bei der Wechselwirkung zwischen Histamin und Adrenalin um einen Gegenregulationsmechanismus handelt, bei dem die Ausschüttung des einen Stoffes die Ausschüttung des anderen nur deshalb

zur Folge hat, damit der Wirkung des das biologische Gleichgewicht störenden Pharmakons entgegengewirkt wird, ist es verständlich, wenn manche Autoren von einer Hemmwirkung des Histamins auf das Adrenalin sprechen. So kann nach F e l d b e r g (94) eine Quaddel, welche durch intracutane Injektion von Histamin beim Menschen gesetzt worden war, durch Injektion von Adrenalin an die gleiche Stelle wieder aufgehoben werden. Es konnte auch quantitativ festgestellt werden, daß sich Histamin und Adrenalin, wenn man beide Substanzen gleichzeitig subcutan an verschiedenen Körperstellen injiziert, in ihrer Wirkung auf den Kreislauf des Menschen aufheben können, wobei ca. 12 mg Histamin äquivalent sind 1 mg Adrenalin.

Ferner wurde von L l o s a (208) untersucht, welche Wirkung 1 bis 1,5 cm^3 einer Adrenalinlösung 1:100000 auf den Blutdruck des Hundes hat, wenn gleichzeitig Histamin in verschiedenen Dosierungen gegeben wurde. Dabei konnte beobachtet werden, daß die Injektion von 0,1 bis 1 mg Histamin lediglich eine Senkung des Blutdruckes hervorruft. Dosen von 0,04 bis 0,1 mg Histamin verursachten zuerst eine Senkung und darauf einen Anstieg des Blutdruckes, während Dosen von 0,01 mg Histamin und darunter die Blutdruckwirkung des Adrenalins überhaupt nicht mehr beeinflußten. Auch F r ö h l i c h und P i c k (163) konnten an Katzen beobachten, daß Adrenalindosen, welche am unbehandelten Tiere eine Blutdrucksteigerung hervorriefen, nach Vorbehandlung mit großen Histamindosen keine blutdrucksteigernde Wirkung mehr hatten. Eine Abschwächung der Blutdruckwirkung des Adrenalins durch Histamingabe stellten auch D a l e und L a i d l a w (68) fest.

G a d d u m und G o o d w i n (104) haben die Wirkung des Histamins auf die Nickhaut der Katze untersucht, welche für ebenso empfindlich gegen Histamin wie gegen Adrenalin gefunden wurde. Es wurden die Histamindosen mit den dadurch hervorgerufenen Kontraktionshöhen verglichen und festgestellt, daß bei Dosen von 50 bis zu 200 μg die Kontraktionshöhen ziemlich parallel den Histaminmengen waren. Wurde dagegen eine Denervation der Nickhaut durch Durchschneidung der sympathischen Nervenfasern vorgenommen, dann konnte man eine Sensibilisierung gegenüber kleinen Dosen beobachten. Wurde aber die Dosis gesteigert, wurde der Unterschied gegenüber der intakt innervierten Nickhaut immer geringer und kehrte sich schließlich bei großen Dosen völlig um. Da bei allen diesen Ver-

suchen vorher die Nebennieren entfernt worden waren, konnte diese Histaminwirkung nicht auf eine Freisetzung von Adrenalin durch das Histamin zurückgeführt werden. Der intensive Blutdruckabfall nach großen Histamindosen scheint nach Ansicht dieser Autoren die Ursache für die Umkehrwirkung auf die denervierte Nickhaut zu sein. Allerdings geben sie selbst zu, daß die Unterscheidung der auf Histamin allein zurückzuführenden Wirkungen von denen des Adrenalins nur durch Untersuchung der Nickhaut schwierig und nicht genügend sein dürfte.

Eine weitere Meinung über die fehlende Wirkung von Histamin auf die Wirkungen des Adrenalins stammt von M u n r o (254). Auf Grund von Untersuchungen dieses Autors über die Wirkung von Adrenalin auf die glatte Muskulatur des Darmtraktes wird festgestellt, daß das terminale Segment des Meerschweinchenileums nicht wie alle übrigen Darmabschnitte mit Erschlaffung, sondern mit Kontraktion antwortet. Da nach den bisherigen Beobachtungen Histamin als Antagonist imstande sein müßte, diese Kontraktionswirkung des Adrenalins zu blockieren, wurde Histamin in geeigneten Konzentrationen $1:5x10^{-6}$ der Badeflüssigkeit zugesetzt, jedoch konnte keine Blokkierung bzw. Hemmung der Adrenalinwirkung festgestellt werden.

Betrachtet man vergleichend die Beobachtungen über die Einwirkung des Histamins auf das Adrenalin und die daraus gezogenen Schlußfolgerungen der verschiedenen Autoren, kann man feststellen, daß eine Freisetzung von Adrenalin durch Histamin als gesichert erscheint, wenn auch die einschränkende Bemerkung gemacht werden muß, daß diese Freisetzung wohl im Rahmen eines Gegenregulationsmechanismus vonstatten gehen dürfte.

C. Wirkung des Histamins auf Noradrenalin

Beobachtungen über eine Wirkung des Histamins auf Noradrenalin sind recht selten. Selbst in dem sehr ausführlichen Werk von v. E u l e r "Noradrenaline" sind in dieser Hinsicht keinerlei Beobachtungen vermerkt.

Dagegen scheint nach B a u r und S t a u b (19) kein direkter Antagonismus zwischen Histamin und dem Noradrenalin zu existieren, denn nach Noradrenalininjektion erfolgt kein meßbarer Anstieg des Plasma-Histamins.

D. Wirkung des Histamins auf Heparin bzw. Gerinnung

Schon Dale und Laidlaw (68) konnten anläßlich ihrer ersten Versuche über die Wirkungen des Histamins auf den Säugetierorganismus feststellen, daß durch die Injektion von Histamin eine geringe Verzögerung der Blutgerinnung hervorgerufen wird. Wird das Blut während der Blutdrucksenkung entnommen, kann man eine Gerinnungsverzögerung um 2 bis 3 Minuten feststellen. Verschiedene Autoren z.B. Popielski (272), Aronson (7) sowie Friedberger u. Mitarb. (101) konnten diese Beobachtungen bestätigen. Zum Beispiel stellte Friedberger eine verzögerte Blutgerinnung nach Histamin beim Meerschweinchen fest.

Die Beobachtungen über die gerinnungshemmende Wirkung des Histamins werden von Dale (67) auch auf die Gerinnungshemmung während des anaphylaktischen Schockes ausgedehnt. Dabei werden nicht nur Histamin, sondern möglicherweise auch andere direkt gerinnungshemmende Stoffe, z.B. in der Leber des Hundes, frei, welche bei diesem Tier das Schockorgan darstellt. Nach allen bisherigen Beobachtungen scheint also Histamin selbst keinen gerinnungshemmenden Effekt zu besitzen, vielmehr erscheint die Gerinnungsverzögerung als ein Vorgang, der durch Histamin lediglich ausgelöst wird.

Perlick (269, 270) und Hoffmeister (151) konnten nun nach Injektion von Histamin eine Steigerung der Thrombininhibitoraktivität bzw. eine Erhöhung des Heparinantithrombinspiegels beobachten. Andererseits stellte Jürgens (174) nach Histamininjektionen fest, daß die Gerinnungszeit des Plasmas verkürzt war.

Nach Höland (150) kann man durch intravenöse Injektion von Compound 48/80 eine geringe Blutgerinnungshemmung auf Grund einer Heparinämie feststellen, diese ist jedoch stärker ausgeprägt, wenn ein Peptonschock ausgelöst wird. Dieser Verfasser beobachtete ferner, daß Tiere, bei denen durch Injektion von Compound 48/80 ein Histaminschock ausgelöst worden war, einen typischen Peptonschock ertragen konnten, wobei große Mengen von Heparin freigesetzt wurden.

Haas (124) konnte beobachten, daß Atropin in der Lage ist, den Histamingehalt des Blutes zu erhöhen, gleichzeitig aber auch

eine Ausschüttung von Heparin ins Blut bewirkt. Durch Antihistaminica können sowohl der Histamin- als auch der Heparinanstieg blockiert werden.

Nach A n t a l ó c z y (6) kommt die Heparinämie nach Injektion von Histamin dadurch zustande, daß das Histamin die "adsorptiven" Bindungen des Heparins in der Mastzelle (siehe Kapitel XI) aufhebt. Da Histamin nach v. J a n c s o (167) ein Stoff ist, der das reticuloendotheliale System aktivieren kann, da ferner nach den beiden Autoren die Mastzellen als retikuläre Zellen definiert werden können, welche imstande sind, Heparin zu speichern, so ist es nicht verwunderlich, daß auf Histaminzufuhr eine Hyperheparinämie zustande kommt.

Allerdings sind diese Ansichten nicht unwidersprochen geblieben; konnte doch A n t a l ó c z y (6) selbst im Experiment eine solche reaktive Steigerung der Heparinkonzentration im Blut nach Histaminzufuhr nicht beobachten. Er injizierte Ratten 25 mg/kg Histamin, aber eine Verzögerung der Blutgerinnungszeit konnte nicht festgestellt werden! Es soll demnach das Histamin zwar den retikulären Bindegewebselementen gleich auch die Mastzellen mobilisieren, jedoch keine Heparinämie verursachen. Bei der Heparinfreisetzung dürften außer dem Histamin auch noch andere humorale Wirkungen eine Rolle spielen.

Spritzt man dem Versuchstier eine 4%ige Histidinlösung in die Venen, so kann man nach G u g g e n h e i m (122) eine Gerinnungsbeschleunigung feststellen. Die gleiche Gerinnungsbeschleunigung ist auch nach einer subcutanen Injektion von 1 mg Histamin zu beobachten. J. J ü r g e n s (174) erklärt diese Zunahme des Gerinnungsvermögens dadurch, daß durch die Histaminzufuhr eine vermehrte Salzsäuresekretion des Magens induziert wird und daß hieraus eine Verarmung des Plasmas an Chlorid resultiert: die Folge davon ist dann die Gerinnungsbeschleunigung.

B e l l e r (22) berichtet, daß sowohl Histamin als auch allergische Reaktionen im Organismus eine Verkürzung der Gerinnungszeit des Blutes hervorrufen.

Auch F e l d b e r g (94) berichtet von der gerinnungsverkürzenden

Wirkung des Histamins. So gerann nach mehrmaligen Injektionen von Histamin das Blut schneller als normal und auch H a s h i m o t o (136) beobachtete nach großen Histamindosen am Hunde, daß die Gerinnungszeit abnahm. Auch am Kaninchen wurde zumindest keine Verlängerung der Gerinnungszeit, eher eine leichte Verkürzung gesehen.

Nach B a r g e r und D a l e (17) kann das Histamin in genügend hohen Dosen sogar intravasale Gerinnungen hervorrufen. Und F e l d b e r g und S c h i l f (94) stellen diese gerinnungsbeschleunigende Wirkung des Histamins entgegen der Gerinnungshemmung, welche bei der Anaphylaxie und im Peptonschock auftritt und teilweise sehr ausgeprägt ist. Die Autoren sehen gerade darin einen deutlichen Unterschied zwischen den Antigen-Antikörper-Reaktionen einerseits und dem Histaminschock andererseits.

Das gleiche Ergebnis seiner Untersuchungen erhält H a a s (124). Auch er findet, daß im Histaminschock das Blut schneller gerinnt; Antihistaminica, wie z.B. Antistin, können diese Wirkung aufheben, jedoch sind zur Blockierung hohe Dosen erforderlich.

So konnte J. J ü r g e n s (174) nach subcutaner Injektion von 1 mg Histamin am Menschen "eine gut feststellbare Gerinnungszeitverkürzung" erhalten. Wie bereits oben erwähnt, führt J ü r g e n s diese Beschleunigung der Blutgerinnung auf die zur gleichen Zeit durch die Histaminwirkung auftretende vermehrte Magensäureproduktion zurück, wodurch ein starker Verlust an Chlorionen entsteht und dieser Verlust an Chlorionen bewirkt dann die Verkürzung. Nach den Feststellungen von J ü r g e n s bleibt sowohl die Fibrinogenkonzentration als auch der Prothrombinspiegel unverändert.

Auch K u s c h i n s k y , H i l l e und S c h i m a s s e k (200) finden, daß Histamin die Gerinnungszeit verkürzen kann und daß Antihistaminika diese Wirkung aufheben können. Allerdings sind die Antihistaminica nur dann wirksam, wenn sie vor der Histamininjektion verabreicht werden. Ist die Verkürzung der Gerinnungszeit bereits eingetreten, haben die Antihistaminica keine Wirkung mehr.

O s t e n (260) hat ebenfalls die gerinnungsfördernde Wirkung des Histamins beobachtet und festgestellt, daß Antihistaminica diese Wirkung aufheben können.

Nach P e r l i c k (269) verursachen Histamin, eigenartigerweise aber auch einige Antihistaminica, eine beschleunigte Thromboplastinbildung.

Eine grundlegende Untersuchung "über die beschleunigende Wirkung des Histamins auf die Blutgerinnung und ihre Beeinflussung durch Antihistaminica" stammt aus der Feder von Z e t l e r (355). Auch dieser Autor stellt zuerst fest, daß bei pathologischen Prozessen, bei denen Histamin sicher mit beteiligt ist, auch eine bedeutende Verkürzung der Gerinnungszeit des Blutes festgestellt werden kann. Außerdem weist er auf den Unterschied zwischen anaphylaktischem Schock und Histaminschock bezüglich der Gerinnungszeit hin: beim Histaminschock wird die Gerinnungszeit immer verkürzt gefunden, während sie beim anaphylaktischen Schock verlängert ist. Auf Grund von Versuchen wird festgestellt, daß sowohl intravenöse, als auch subcutane und intramuskuläre Injektionen von Histamin die Blutgerinnungszeit des Kaninchens stark verkürzen können. Diese Verkürzung ist proportional der Dosishöhe. Die gerinnungsfördernde Wirkung des Histamins hält einige Stunden an. Dieser Histamineffekt wird nun durch Antistin vermindert, mit Vergrößerung der Antistindosis wird die Histaminwirkung völlig blockiert und bei großen Antistindosen resultiert sogar eine Verlängerung der Gerinnungszeit. Gibt man Antistin allein, so tritt eine Verlängerung der Gerinnungszeit auf. Alle diese Befunde lassen sich auch in vitro am Kaninchenblut und auch an menschlichem Blutplasma erheben. Bezüglich der antihistaminergischen Wirkung wurde festgestellt, daß zwischen den einzelnen Antihistaminicis Wirkungsunterschiede bestehen, insofern als Neo-Antergan noch stärker wirkt als Antistin.

Heparin ist imstande, die Inaktivierung des Thrombins zu beschleunigen. Dieser Inaktivierung kann Histamin entgegenwirken, indem es mit Heparin eine Verbindung eingeht (122).

Auch nach H a l e y und S k o l a r s k y (129) können Histamin, aber auch einige Antihistaminica, das Heparin inaktivieren und so zu einer Gerinnungsbeschleunigung führen. Allerdings sind zur Erreichung der völligen Inaktivierung toxische Dosen nötig. Der Wirkungsmechanismus dieser Beobachtung wird so erklärt, daß das basische Histamin- und das saure Heparinmolekül eine Verbindung miteinander eingehen, die dann die Inaktivierung der Substanz bedeutet.

M a c I n t o s h und P a t o n (219) haben bei Katzen auf Zufuhr von Histaminlockern keine Verzögerung der Blutgerinnung beobachtet, dagegen wurde bei Hunden ein starker Anstieg der Gerinnungszeit gesehen. Dabei war die Wirkung auf die Blutgerinnung erst dann maximal, wenn das Plasmahistamin bereits abzusinken begann. Wurde dem Hundeblut der Histaminlocker in vitro zugefügt, konnte keine Veränderung der Gerinnungszeit festgestellt werden. Ferner fanden die Autoren, daß Histamin allein die Gerinnungszeit kaum beeinflußt, zumindest nicht signifikant, und dies sowohl in vivo als auch im Reagensglas. Toluidinblau bildet mit Heparin einen metachromatisch gefärbten Komplex, in dem Heparin seine gerinnungshemmende Eigenschaft reversibel einbüßt. Versetzte man nun eine Probe des durch Histaminlocker in seiner Gerinnungsfähigkeit herabgesetzten Blutes mit Toluidinblau, dann gerann das Blut wieder in normaler Weise, woraus die Autoren den Schluß ziehen, daß die Histaminlocker gleichzeitig Heparinlocker sein müßten. Allerdings ließ sich, wie bereits oben bemerkt, dieses Phänomen an der Katze nicht reproduzieren. Nach M a c I n t o s h (218) soll Histamin sich mit Heparin verbinden und dadurch die gerinnungshemmende Wirkung des Heparins aufheben. Dieses gilt auch umgekehrt, wie P a r r o t und L a b o r d e (263) fanden: Heparin hemmt die Wirkung des Histamins auf den isolierten Meerschweinchendünndarm.

Auch R i l e y (277) bezeichnet es als "immer wieder auftauchendes Geheimnis", daß die gleichzeitige Freisetzung von Histamin und Heparin nur beim Hund beobachtet werden kann. Werden die Mastzellen von allen anderen Tieren durch verschiedene Methoden, wie z.B. bei der Ratte, zerstört, so kann doch keine Veränderung der Blutgerinnung festgestellt werden.

Daß es auch Hinweise dafür gibt, daß das Histamin selbst keinen Einfluß auf die Blutgerinnung hat, wurde bereits festgestellt, so von M a c I n t o s h und P a t o n (219), ferner von F e l d b e r g und S c h i l f (94), auch H a a s (123) stellt das gleiche fest. Auch A n t a l ó c z y (6) konnte im Experiment an Ratten, wie oben erwähnt, keine Veränderung der Gerinnungszeit beobachten.

VII. Kapitel - Antihistaminica und Stoffe mit antihistaminergischen Eigenschaften

A. Pharmakologie

Unter Antihistaminicis versteht man "Stoffe, die in einer bestimmten Mindeststärke und in einer so ausgeprägten Art den Histamineffekt hemmen, daß diese Eigenschaft zum beherrschenden Kennzeichen wird" (123). Allerdings können die Wirkungen des Histamins zum Beispiel durch die Aminosäuren Arginin, Histidin und Cystein, ferner Histaminase aufgehoben werden. Es sind dieses sozusagen natürliche Histaminantagonisten zum Unterschied von den "künstlichen", eben den Antihistaminica. Diese synthetisch hergestellten Substanzen übertreffen die natürlichen Histaminantagonisten um ein Vielfaches an Wirkung, so gibt M a l o r n y (220) an, daß die Wirkung der Antihistaminica 50 000mal stärker ist als die z.B. des Arginins.

Aber auch das Histamin selbst kann hemmend auf sich zurückwirken. So kann man nach wiederholten kleinen Histamininjektionen bei Kaninchen, Hunden, Katzen und Mäusen sogenannte tachyphylaktische Erscheinungen beobachten. Sensibilisiert man Meerschweinchen gegen Hühnereiweiß und gibt daraus nacheinander mehrere kleine Dosen Histamin subcutan, so unterblieb der anaphylaktische Schock, wenn man darauf das Antigen erneut zuführte. Es scheint sich so eine erhöhte Resistenz gegen Histamin zu entwickeln. Nach G u g g e n h e i m (122) kann dieses entweder darauf zurückzuführen sein, daß sich Antikörper gegen das Histamin im sensibilisierten Organismus gebildet haben, oder aber die Histaminaseaktivität ist durch die wiederholten kleinen Histamininjektionen gesteigert worden.

Auch das normale menschliche Serum enthält einen Faktor, der imstande ist, die Aktivität des Histamins zu hemmen bzw. herabzusetzen. P a r r o t und L a b o r d e (262) hatten diese Wirkung des normalen menschlichen Serums, welche sie "Histaminopexie" nannten, genauer untersucht: eine Lösung, welche Histamindihydrochlorid in einer Konzentration von 10^{-6} und 5%iges normales Serum vom Menschen enthielt, wurde danach auf seine Histaminaktivität am isolierten Meerschweinchenileum getestet. Die Aktivität des Histamins, welche vorher mit 100% angenommen worden war, verminderte sich nach der Inkubation mit Serum um ungefähr 30%. Benutzte man aber statt normalen Serums das von Patienten mit irgendwelchen

allergischen Erkrankungen, so zeigte die Aktivität des Histamins in der Mehrzahl der Fälle keine Abnahme.

Nach Beobachtungen obiger Autoren scheint der Hypophysenvorderlappen sowie die Nebennierenrinde beim Zustandekommen dieser histamin-antagonistischen Aktivität des Serums von Wichtigkeit zu sein. Adrenalektomierte Ratten zeigten dieses Phänomen nicht. Fügte man dem Serum adrenalektomierter Ratten Cortison oder Desoxycortison hinzu, dann trat die Aktivitätshemmung des Histamins wieder ein, und zwar im gleichen Ausmaß wie bei gesunden Tieren. Hypophysektomierte Ratten zeigen in ihrem Serum den gleichen Ausfall der Hemmungswirkung; dieser Ausfall kann entweder durch Zufuhr entsprechender Mengen ACTH oder aber von Cortison kompensiert werden. Aus diesen Versuchen schließen Parrot und Laborde (262), daß der Hypophysenvorderlappen mit seinem ACTH und die Nebennierenrinde mit den Cortisonen einen Einfluß auf die histaminaktivitätshemmende Wirkung des Serums ausübt. Die Autoren räumen die Möglichkeit ein, daß es sich bei dieser "histaminopexischen" Eigenschaft des Serums vielleicht um eine bestimmte Eigenschaft der γ-Globuline handelt, indem diese mit bestimmten kleinen Molekülen labile Komplexe bilden könnten.

Es wurde von diesen Autoren auch ein Faktor im normalen menschlichen Serum aufgefunden, welcher diese hemmende Wirkung auf die Aktivität des Histamins wieder aufheben kann. Ein Teil dieses Faktors ist mit der Albuminfraktion des Serums (Fraktion V von E. J. Cohn) verbunden. Es konnte nachgewiesen werden, daß bei allergischen Erkrankungen und nach Adrenalektomie bei der Ratte dieser Faktor im Serum zunimmt.

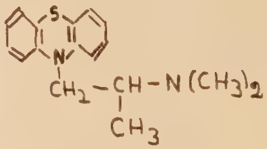
Eine besondere Wirkung scheint auch der Ascorbinsäure in dieser Hinsicht zuzukommen: wird Ratten versuchsweise eine Vitamin-C-freie Diät verabfolgt, verschwindet die Hemmungswirkung des Serums auf die Histaminaktivität völlig. Zufuhr entsprechender Vitamin-C-Mengen während 5 Tagen bringt diese Hemmungswirkung wieder auf annähernd normale Werte.

Die Antihistaminica im eigentlichen Sinne sind synthetische organische Verbindungen, deren pharmakologische Wirkung von der Struktur ziemlich unabhängig ist. Jedoch sind trotzdem einige Strukturmerkmale feststellbar: allen Antihistaminicis ist gemeinsam eine basische

tertiäre Aminogruppe:

$$\equiv N^{+} - \overset{|}{\underset{|}{C}} - \overset{|}{\underset{|}{C}} - N^{+} \equiv$$

Diese Gruppe steht in den meisten Fällen in einer Alkyl-Seitengruppe, kann aber wie beim Phenergan auch in die Schwefel-Stickstoff-Brücke eingebaut sein.



Phenergan

Die Antihistaminsubstanzen zeigen demnach eine analoge chemische Konstitution wie die anticholinergisch wirksamen Substanzen und die Sympathicolytica (122). Infolge der verhältnismäßig großen räumlichen Ausdehnung der Moleküle der Antihistaminica werden die spezifischen Receptoren gegen das Histamin abgeschirmt, aber es können dadurch auch die Receptoren sympathischer, parasympathischer und sensibler Nerven mehr oder weniger besetzt werden: die Folge davon sind dann parasympathicolytische, sympathicolytische und lokalanästhetische Nebenwirkungen einiger Antihistaminica. Andererseits ist dann aber auch infolge des besonderen Strukturaufbaus zu verstehen, warum die Wirkungen des Histamins zum Beispiel auf die glatte Muskulatur sehr gut antagonistisch beeinflußt werden, während die Wirkungen auf die Sekretion von Drüsen schlecht oder gar nicht gehemmt werden. So wird die durch Histamin sehr stark angeregte Magensaftsekretion durch Antihistaminica überhaupt nicht beeinflußt dagegen sehr gut durch Secale-Alkaloide oder durch Atropin (122). Jedoch wird die Histaminwirkung auf die Magensäureproduktion durch Durchtrennung der beiden Nn. vagi nicht beeinflußt.

Die Antihistaminica stellen eben relativ große, schwer beladene Moleküle dar, die nicht an alle Receptorstellen gleich gut gelangen können. Es gibt aber auch antihistaminergisch wirkende Substanzen, die recht spezifisch das Histamin antagonistisch beeinflussen und kaum andere Nebenwirkungen besitzen. Nach Tripod und Meier (326) gehört dazu das Pyribenzamin.

Mehrere Antihistaminica haben, im Gegensatz zum Pyribenzamin, mehrere Nebenwirkungen, die zwar hinter der Hauptwirkung, dem Antagonismus gegenüber Histamin, zurücktreten, jedoch nicht übersehen werden können. Als Beispiel sei das Phenergan genannt, welches neben seiner histaminantagonistischen Wirkung gleichzeitig eine parasypathicolytische Wirkung besitzt (264), ferner das Antistin, welches auch sympathicolytisch wirken kann.

Insbesondere von F l e c k e n s t e i n , G ü n t h e r und W i n k l e r (99) sind eingehende Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus der Antihistaminica angestellt worden. Es wurde mit Hilfe des Modells einer Zellmembran (Kollodium-Membran) festgestellt, daß die Antihistaminica eine starke Bindung an diese Membran erleiden, so daß hierauf die Membran für Kationen weitgehend undurchlässig wird; daran ändert sich auch dann nichts, wenn versucht wird, das Antihistaminicum aus der Membran auszuwaschen. Es wurden in den Versuchen Antistin, Pyribenzamin, Thephorin und Soventol als Antihistaminsubstanzen verwendet. Das Auswaschen wurde mit destilliertem Wasser und auch mit KCl-Lösung vorgenommen. Wurde Histamin an die Membran gebracht, haftete auch dieses, allerdings wesentlich schwächer, außerdem konnte sämtliches Histamin durch Auswaschen mit den gleichen Prozeduren wie oben entfernt werden. Es hat den Anschein, als ob die Affinität des Antagonisten zur Kollodiummembran stärker ist als die des Agonisten. Dieses gilt nach den Feststellungen obiger Autoren nicht nur für Histamin und die Antihistaminica, sondern auch für die Sympathicomimetica und cholinergische Substanzen sowie ihre Antagonisten. Der Antagonismus zwischen den Kationen Histamin und Antihistaminica beruht demnach auf dem Prinzip der Konkurrenz beider Stoffe an einem und demselben Rezeptor, wobei der Stoff mit der stärkeren Affinität den mit der vergleichsweise schwächeren Affinität verdrängt.

Auch H u t t r e r (164) schließt sich der Verdrängungstheorie an, wobei er annimmt, daß das verdrängte Gewebe auf irgendwelchem Wege an solche Gewebe abgegeben wird, die für die Wirkungen des Histamins weniger empfindlich sind. Jedenfalls haben nach diesem Autor die Antihistaminica keinerlei Einfluß auf die Aktivität der Histaminase, sie gehen ferner mit Histamin keine chemischen Verbindungen ein und wahrscheinlich haben sie auch keinen Einfluß auf die Bildung der

Antikörper. Auch er hält die Wirkung der Antihistaminica auf die Kapillarpermeabilität für die ausschlaggebende Komponente für die spezifische Wirkung dieser Substanzen auf das Histamin.

Nach L e c o m t e (206) sind die Antihistaminica ferner imstande, den Organismus bzw. die einzelne Zelle vor dem Einfluß der Kaliumionen zu schützen, da Histamin selbst die Freisetzung von Kaliumionen bewirkt. Auch bei allergischen Zuständen und im anaphylaktischen Schock ist eine Kaliämie zu beobachten. Die Antihistaminica können also, wie auch bereits von F l e c k e n s t e i n u.a. (99) festgestellt, die Permeabilität der Zellmembran beeinflussen.

Eine direkte Reaktion des Antihistaminicums mit Histamin wird von M a l o r n y (220) abgelehnt, auch das Freiwerden von Histamin bei der Antigen-Antikörperreaktion wird durch Antihistaminica nicht verhindert. So erscheint auch nach M a l o r n y die Annahme,daß die Antihistaminica das Histamin von seinen Receptoren verdrängt, am wahrscheinlichsten. Diese Verdrängungstheorie blieb nicht unwidersprochen.

B u c h e r (42) hatte am isolierten Meerschweinchendarm zuerst ein festhaftendes Antihistaminicum, das Pyribenzamin, beigebracht und hierauf untersucht, ob die zum Auswaschen dieses Antihistaminicums notwendige Zeit durch Zugabe von Histamin in entsprechenden Konzentrationen verändert bzw. verkürzt wird, was zweifellos der Fall sein müßte, wenn es sich hierbei um eine echte Verdrängung handelte. Die Auswaschzeit wurde jedoch in keinem Falle durch Zugabe von Histamin verkürzt. B u c h e r schloß daraus, daß es sich bei dem Wirkungsmechanismus der Antihistaminica nicht um eine echte Verdrängung handeln könne. Vielmehr folgert er daraus, daß hierbei eine Blockierung des Histamins auf dessem Weg vom Histaminrezeptor zum Erfolgsorgan stattfindet.

Eine membranabdichtende Wirkung der Antihistaminica wird von H a u s c h i l d (137) in den Vordergrund gestellt, eine Ansicht, die im wesentlichen wohl die meisten Autoren teilen.

B. Wirkung der Antihistaminica auf Adrenalin

Daß die Antihistaminica zu einer Freisetzung von Adrenalin führen können, hatte bereits H a a s (124) festgestellt. Werden nämlich Antihistaminica in den zentralen Stumpf der Arteria iliaca injiziert, kommt es zu einer Freisetzung von Adrenalin aus den Nebennieren.

Andererseits wechselt die Beeinflussung der Adrenalinwirkung durch die Antihistaminica stark, und zwar einmal je nach Präparat verstärkend, aber auch abschwächend, ja die Wirkung des Adrenalins umkehrend; dann aber bei gleichem Präparat je nach dem Organ wechselnd. Nach einer Beobachtung von S c h u p p l i (301) besitzt Antergan eine ausgesprochene antagonistische Wirkung gegenüber dem Sympatol.

Versuche, welche am isoliert durchströmten oberen Halsganglion und am Nebennierenmark unternommen wurden, zeigten, daß Antihistaminica imstande sind, Acetylcholineffekte, z.B. die Freisetzung von Adrenalin durch Acetylcholin, zu hemmen. Am Nebennierenmark dagegen wird diese Adrenalinfreisetzung nicht blockiert (192), in kleinen Dosen verhindern sie die Adrenalinfreisetzung durch Histamin. Danach zeigen die Antihistaminica am sympathischen Ganglion ein anderes Verhalten als am Nebennierenmark. Dieses kann nach Ansicht dieser Autoren vielleicht darauf beruhen, daß manche Antihistaminica, allerdings in höherer Dosierung, von sich aus einen direkten Einfluß auf das Nebennierenmark besitzen, indem sie die Freisetzung von Adrenalin veranlassen.

Diese Gegenüberstellung des isoliert durchströmten Ganglion cervicale craniale und des Nebennierenmarkes geschah nicht von ungefähr, bestehen doch entwicklungsgeschichtlich enge Beziehungen zwischen beiden; das Nebennierenmark entsteht aus der Keimanalge der sympathischen Ganglien. Die chromaffinen Zellen ebenso wie die Zellen der sympathischen Ganglien gehen aus den Primitivganglien, den Sympathogonien, hervor. Somit kann man das Nebennierenmark als ein umgewandeltes Ganglion mit spezifischer sekretorischer Funktion auffassen.

Von L ö f g r e n (210) wurde berichtet, daß hohe Dosen von Neoantergan bei der Rückenmarkskatze den blutdrucksteigernden Effekt des Adrenalins verhindern können. Es wurden im Versuch nicht narkotisierte Ratten verwendet. Dabei zeigte sich, daß Neoantergan in

Dosen von 10 mg/kg Körpergewicht den Blutdruckanstieg nach Adrenalin erhöhte, während Dosen von 50 mg/kg Körpergewicht diese pressorische Wirkung des Adrenalins völlig blockierten. Als weiteres Antihistaminicum wurde "Antastene" untersucht. Auch hier waren Dosierungen von 50 mg/kg Körpergewicht imstande, den Blutdruckanstieg nach Adrenalin bei nicht narkotisierten Meerschweinchen und Ratten völlig zu verhindern.

C. Wirkung der Antihistaminica auf Heparin bzw. die Gerinnung

Bei der Anwendung von Phenothiazinderivaten zur Herbeiführung der lytischen Schlaftherapie konnte von H u g u e n a r d und C a h n (161) eine Hemmung der Blutgerinnung festgestellt werden. Sie beobachteten eine Herabsetzung des Prothrombinkomplexes bis zur Hälfte des Ausgangswertes und mehr.

P e r l i c k (269) stellte fest, daß hohe Dosen von Phenothiazinen eine Abnahme der gerinnungsfördernden Faktoren wie Faktor V, VII sowie des Prothombins nachweisbar ist. Ist eine genügende Schlaftiefe erreicht, dann kann man neben der Abnahme der Gerinnungsfaktoren gleichzeitig eine Zunahme des körpereigenen Heparinantithrombinspiegels beobachten.

Z e t l e r (355) sah bei einer Reihe von pathologischen Vorgängen, an denen Histamin sicher ursächlich beteiligt ist, eine Verkürzung der Blutgerinnungszeit. Auch versuchsweise injizierte Dosen von Histamin bewirkten gleichermaßen eine schnellere Gerinnung, wobei eine deutliche Abhängigkeit dieser Wirkung von der Höhe der Dosis festzustellen war. Wurde nun Antistin gegeben, dann konnte diese Wirkung des Histamins vermindert, bei geeigneter Dosierung sogar aufgehoben bzw. umgekehrt werden. Wurde Antistin allein gegeben, d.h. ohne vorherige Behandlung mit Histamin, ergab sich eine Verlängerung der Blutgerinnungszeit. Diese Beobachtungen wurden am Meerschweinchen gemacht, ferner am Meerschweinchenblut in vitro. Menschliches Blutplasma, mit Histamin und Antistin bzw. mit Antistin allein versetzt, ergab die gleichen Befunde. Ferner konnte festgestellt werden, daß die Wirkung auf die gerinnungsfördernde Wirkung des Histamins und die gerinnungshemmende Wirkung für sich allein beim Neo-Antergan noch stärker als beim Antistin ausgeprägt ist.

Andererseits berichten H a l e y und S k o l a r s k y (129), daß Antihistaminica bei intakten Meerschweinchen die Blutgerinnungszeit auffallend herabsetzen. Die Autoren nehmen an, daß die Antihistaminica imstande sind, das zirkulierende körpereigene Antikoagulans Heparin zu inaktivieren. Allerdings kann diese Inaktivierung nur mit sehr hohen Konzentrationen, die bereits toxisch wirken, erreicht werden. Es wird angenommen, daß diese Inaktivierung des Heparins durch Antihistaminica auf die Vereinigung des basischen

Antihistaminmoleküls und des saueren Heparinmoleküls zurückzuführen ist.

H ö l a n d (150) studierte die Blutgerinnung beim Hunde im Verlauf verschiedener Schocks, die durch intravenöse Injektion von Histaminlockern hervorgerufen worden waren. Es konnte festgestellt werden, daß nach Compound 48/80 eine sehr geringfügige Gerinnungshemmung unter Freisetzung von Heparin auftrat. Nach Injektion von Pepton ist diese Gerinnungshemmung viel deutlicher, gleichzeitig ist ein Anstieg des körpereigenen Heparinantithrombins zu beobachten. Diese Ausschüttung des Heparins während des Peptonschockes usw. kann nach den Beobachtungen von B u r s t e i n und P a r r o t (48) durch die Zufuhr eines Antihistaminicums, jedoch auch durch Atropin verhindert werden. Phenergan ist imstande, den Eintritt von Heparin ins Blut, wie er im Peptonschock z.B. auftritt, zuverhindern.

D. Wirkung der Antihistaminica auf das Histamin sowie auf die Antigen-Antikörper-Reaktion

Durch Hawkins (138) wurde festgestellt, daß mehrere Histamin-Antagonisten von sich aus eine Bronchokonstriktion hervorrufen, getestet am Bronchuspräparat, wenn eine Konzentration des Antihistaminicums von 10^{-6} bis 10^{-4} verwendet wird. Da bereits von Pellerat und Murat (266) sowie von Arunlakshana (9) beobachtet worden war, daß die Antihistaminica nicht nur dem Histamin entgegenwirken, sondern unter Umständen sogar selbst eine Freisetzung von Histamin verursachen, ist dann die Annahme von Schild (296) durchaus berechtigt, daß es sich bei der oben geschilderten Konstriktionswirkung der Antihistaminica auf die glatte Muskulatur der Bronchien um eine Wirkung freigesetzten Histamins handeln könnte. Diese Eigenschaft der Antihistaminica ist auch von Reuse (275) bestätigt worden. Auch Jamasaki (166) ist diese eigenartige doppelte Wirkung der Antihistamin-Substanzen aufgefallen. Er konnte je nach der angewendeten Dosierung entweder einen reinen Antihistamin-Effekt erzielen oder aber eine Freisetzung von Histamin in der Haut, "so daß sie unter Umständen dem Typ der Antihistamine überhaupt nicht mehr entsprechen (123).

Das Problem der ursächlichen Beteiligung des Histamins am anaphylaktischen Schock bzw. bei der Antigen-Antikörperreaktion schlechthin wird bei Untersuchung der Wirksamkeit der Antihistaminica bei diesen pathologischen Zuständen berührt. So konnte bereits Schild (296) bei Untersuchungen am isolierten Bronchuspräparat feststellen, daß die Antihistaminica gegenüber Histamin zehntausendfach wirksamer sind als gegenüber einem Antigen. Dieses ist natürlich ein Einwand, der sehr stark gegen eine Hauptbeteiligung des Histamins am Zustandekommen der anaphylaktischen Vorgänge spricht.

Dagegen konnte Dragstaedt (75) feststellen, daß praktisch alle Schockerscheinungen sehr gut als Wirkungen des Histamins erklärt werden können. Er behauptet weiter, daß die Antihistaminica imstande seien, bei allen Tieren den anaphylaktischen Schock zu verhindern oder doch zumindest zu hemmen und er stellt die Hypothese auf, daß die Schockerscheinungen durch die Entstehung oder aber durch das Freiwerden von Histamin verursacht werden. Der exakte Nachweis dieser Ansicht steht aber bislang noch aus.

Aber auch R e u s e (275) teilt nicht die eben angeführte Ansicht von D r a g s t a e d t (75), sondern er ist wie S c h i l d (296) der Meinung, daß die Antihistaminica um vieles weniger wirksam gegen Antigene als gegen Histamin sind, ja er stellt sogar für die meisten Antihistaminica eine völlige Unwirksamkeit fest. Der Autor räumt jedoch ein, daß durch die Verwendung von Antihistaminicis zum Nachweis der Beteiligung des Histamins an den Antigen-Antikörper-Reaktionen diese Frage nicht leicht zu entscheiden ist, da die Notwendigkeit besteht, sehr hohe und "weniger spezifische" Konzentrationen verwenden zu müssen.

VIII. Kapitel - Histamin und Anaphylaxie

Nach einer Definition von B i e d l und K r a u s (30) "bezeichnet Anaphylaxie einen Zustand von Überempfindlichkeit, der durch Injektion eiweißartiger Stoffe bei Tieren hervorgerufen wird und sich durch eine Spezifität in dem Sinne auszeichnet, daß einige Zeit nach der Einverleibung das vorbehandelte Tier auf für gesunde Tiere unschädliche Mengen derselben Substanz mit Vergiftungserscheinungen reagiert".

Es würde in diesem Rahmen zu weit führen, sollte eine allgemeine Theorie der Antigen-Antikörper-Reaktionen gegeben werden. Es interessierten in diesem Zusammenhang vielmehr die Beziehungen des Histamins zu diesem ganzen Komplex. Es ist vielfach bewiesen worden, daß im anaphylaktischen Schock Histamin freigesetzt wird. So kann nach R o ç h a e S i l v a (280) die Konzentration des Histamins bei geschockten Hunden der Intensität des Schocks proportional sein. Jedoch ist dieses nicht unbedingt die Regel und es gibt Fälle, bei denen die Tiere im Schock gestorben waren und der Histamingehalt des Blutes ganz niedrig war.

So kommt D r a g s t a e d t (75) zu der Ansicht, daß alle Schockerscheinungen mit den Histaminwirkungen vereinbar sind. Obwohl der Autor einräumen muß, daß der Anteil der Mitwirkung des Histamins an der Schockreaktion nicht exakt bewiesen ist, stellt er die Hypothese auf, daß Histamin bei der Verursachung der anaphylaktischen Reaktion eine entscheidende Rolle spielt, und er stützt sich insbesondere auf die Wirkung der Antihistaminica: sie sollen imstande sein, die Wirkungen des anaphylaktischen Schockes zu verhindern oder aber abzuschwächen.

Auch G u g g e n h e i m (122) schließt infolge der großen Ähnlichkeit der Wirkungen und Erscheinungen der Anaphylaxie mit denen des Histamins auf eine zumindest teilweise gemeinsame Ursache dieser Symptomatik. Es scheint ihm eine überschießende Mobilisierung gewebsgebundenen Histamins zu erfolgen, insbesondere werden danach die Histaminspeicher Lunge und Leber betroffen. Die eigentliche Ursache dieser Histaminmobilisierung wäre dann die durch die sensibilisierende Wirkung des Antigens auftretende Antigen-Antikörper-Reaktion. Dabei

ist jedoch die intensive Freisetzung endogenen Histamins nicht von einer gesteigerten Neubildung gefolgt.

Die Organe, welche mit einer Histaminfreisetzung auf wieder eingebrachtes Antigen reagieren, sind bei den einzelnen Tierarten verschieden. Beim Hund ist die Leber das sogenannte "Schockorgan", bei Meerschweinchen ist es die glatte Muskulatur der Bronchien, aber auch andere Organe mit glatter Muskulatur, z.B. Uterus.

Wie bereits oben erwähnt, ist die Intensität des Schocks nicht immer parallel der Histaminkonzentration im Plasma. So wird beim Kaninchen das Histamin des Blutes mit den agglutinierten weißen Blutkörperchen an den Wandungen der Gefäße zurückgehalten, was zur Folge hat, daß der Bluthistaminspiegel absinkt, obwohl sich das Tier im Schockzustand befindet und trotzdem Histamin in großen Mengen freigeworden ist.

Allerdings ist die Substanz, welche von den sensibilisierten Organen im Schock bzw. der Antigen-Antikörper-Reaktion abgegeben wird, in ihrem pharmakologischen Verhalten nicht in jeder Beziehung dem Histamin gleich. So ist im anaphylaktischen Schock eine Schwellung der Leber feststellbar, ferner eine Hemmung der Blutgerinnung, Symptome, welche beim echten Histaminschock nicht vorkommen. Dann reagiert der isolierte Uterus sensibilisierter Ratten auf erneute Zufuhr des Antigens mit einer Kontraktion, auf Histamin dagegen mit einer Dilatation. Auch der nicht sensibilisierte Uterus der Ratte reagiert auf Histamin mit einer Dilatation. Es lassen sich diese Widersprüche erklären, wenn man annimmt, daß während der Antigen-Antikörper-Reaktion außer Histamin auch noch andere Stoffe frei werden, wie zum Beispiel die sogenannte "slow reacting substance", ferner Serotonin, Kalium-Ionen usw.

Insbesondere hat sich S c h i l d (296) mit dem Problem der Histaminfreisetzung im anaphylaktischen Schock und verwandten Zuständen befaßt. Auch er schließt sich durchaus der Meinung G u g g e n h e i m 's (122) an, der sagt: "Dem Histamin bleibt trotz dieser und anderer Einschränkungen im Symptomenkomplex des anaphylaktischen Schocks immer noch eine überwiegende Rolle vorbehalten". Aber er weist auf die Wirksamkeit der Antihistaminica bei der Blockierung von Histamineffekten hin: so reagiert das

Präparat eines Stückes menschlichen Bronchus prompt auf Histamin und diese Kontraktionswirkung kann durch sehr geringe Mengen eines Antihistaminicums völlig aufgehoben werden. Dagegen sind 10 000mal stärkere Dosierungen nötig, um bei sensibilisierten Bronchien die Kontraktion durch wieder zugeführtes Antigen zu blockieren. Es scheinen eben bei der Antigen-Antikörper-Reaktion Stoffe freizuwerden, gegen die ein Antagonismus der Antihistaminica nicht besteht (siehe auch H a w k i n s 138). So konnte von K e l l a w a y und T r e t h e w i e (183) bei der Durchströmung der Meerschweinchenlunge während des anaphylaktischen Schockes gezeigt werden, daß außer Histamin noch eine Substanz auftritt, die von den Autoren "slow reacting substance" genannt wird, deren chemische Identifizierung bis jetzt noch nicht gelungen ist und für die noch keine Antagonisten bekannt sind. S c h i l d (296) hält es für wahrscheinlich, daß diese Substanz verantwortlich dafür ist, daß Antihistaminica bei der Bronchokonstriktion während des Asthma bronchiale so wenig wirkungsvoll sind. Ja, es konnte sogar gezeigt werden, daß die Histaminantagonisten von sich aus in der Lage sind, eine Freisetzung von Histamin herbeizuführen! So wurde von A r u n l a k s h a n a (9) sowie von P e l l e r a t und M u r a t (266) nachgewiesen, daß sowohl Diphenhydramin als auch Antazolidin in allen Fällen beträchtliche Mengen Histamin freisetzen können. Für Diphenhydramin wurde zum Beispiel die gleiche Histamin-freisetzende Wirkung gefunden wie für Compound 48/80.

Eine weitere pharmakologisch sehr aktive Substanz könnte am anaphylaktischen Geschehen beteiligt sein und es mehren sich die Anzeichen, daß dieses tatsächlich der Fall ist. So enthalten nach H o l t z (154) die Thrombocyten neben Histamin auch Serotonin, und bei der Antigen-Antikörper-Reaktion werden beide biogene Amine aus den Blutplättchen freigesetzt. Auch die Mastzellen enthalten Serotonin, das bei Ruptur dieser Zellen mit frei wird.

Für die Beteiligung des Serotonins am anaphylaktischen Geschehen spricht auch die Beobachtung, daß sich, wie auch bereits oben erwähnt, der Uterus der Ratte nicht auf Histamin kontrahiert, dagegen aber im anaphylaktischen Schock, und auch besonders empfindlich auf Serotonin. Die Ratte reagiert auf Serotonin viel intensiver als auf Histamin mit einem Ödem der Pfoten. Die Meerschweinchenlunge enthält

10mal mehr Histamin als Serotonin; Antihistaminica können den anaphylaktischen Schock beim Meerschweinchen sehr gut blockieren, nicht aber bei der Maus, bei der das Verhältnis Histamin zu Serotonin umgekehrt ist.

Von D o e p f n e r und C e r l e t t i (71) wurde nun untersucht, welche Antihistaminica überhaupt und in welchem Umfange sie die Wirkungen des Serotonins blockieren können. Sie fanden bei der Prüfung am isolierten Rattenuterus, daß lediglich Promethazin eine nennenswerte Antiserotoninwirkung besitzt, die allerdings der des spezifischen Serotonin-Blockers, Lysergsäurediäthylamid, fast gleich kommt. Im wesentlichen konnte diese Wirkung auch am intakten Tier bestätigt werden, jedoch war sie hier wesentlich schwächer als Lysergsäurediäthylamid. So wäre die klinisch so schlechte Wirkung der Antihistaminica in manchen Fällen auch von hier recht gut verständlich.

Die an bzw. in der Zelle vor sich gehende Vereinigung von Antigen und Antikörper ist nach Ansicht der meisten Forscher die Ursache der Allergisierung, jedoch schließt sich die schließlich auftretende Funktionsstörung, die ja verhältnismäßig gleichförmig abläuft, nicht unmittelbar an die Vereinigung von Antigen und Antikörper an, sondern diese Vereinigung, die in der Zelle stattfindet, setzt einen Reiz, der zwar spezifisch für diesen Vereinigungsvorgang, jedoch unabhängig von der Art der Reaktionspartner ist, und erst dieser Reiz bringt dann die Vorgänge zum Ablauf, die man beobachten kann.

Ein bequemes Mittel zum Studium der Vorgänge bei der Antigen-Antikörper-Reaktion stellt das "Ovalbumin-Syndrom" der Ratte dar (318). Die Ratte ist nämlich gegenüber Hühnereiweiß auch ohne vorausgehende Sensibilisierung überempfindlich. Es entsteht nach intravenöser oder auch intraperitonealer Injektion von Hühnereiweiß bei der Ratte ein ausgeprägtes Ödem der Schnauze, Pfoten und Clitoris oder Penis. Bereits 30 Minuten nach der Injektion erreicht die Schwellung ihr Maximum. Es konnte bereits von S e l y e beobachtet werden, daß die Auslösung der "Alarmreaktion" in vielen Fällen das Ovalbumin-Syndrom verhindern kann. Später konnte für Cortison und auch ACTH eine ähnliche Wirkung festgestellt werden. Jedoch wird die Hemmwirkung dieser Substanzen durch Phenylbutazon, Dimethylaminopyrin und Antihistaminica noch übertroffen. Gerade bei den letzteren

Substanzen scheint die antagonistische Wirkung gegenüber dem Histamin, die dem Cortison ja fehlt (348), oder zumindest in weniger ausgeprägtem Maße vorhanden ist, den Ausschlag zu geben. Die Wirkung der Antihistaminica kann sogar noch durch Anwendung von Kalziumchlorid verstärkt werden (318).

In einer sehr interessanten Arbeit verglichen Mongar und Schild (252) die Wirkungen des anaphylaktischen Schockes mit denen der Histaminlocker. Es konnte ein gewisser Parallelismus festgestellt werden, der von den Autoren nicht für zufällig gehalten wird. So wird im Peptonschock neben Histamin auch eine gerinnungshemmende Substanz und ferner eine langsam reagierende, darmkontrahierende Substanz freigesetzt. Ähnliches konnte man bei der Anwendung von Histaminlockern beobachten. Auch hier wurde neben Histamin noch Heparin sowie die "langsam reagierende Substanz" frei. Eine Erklärung für diesen Parallelismus könnte sein, daß bei der Antigen-Antikörper-Reaktion ein Abbauprodukt der Proteine auftritt, welches dann erst als Histaminlocker, ähnlich wie z.B. Compound 48/80, wirkt.

Wenn das Antigen mit dem in den Wänden der Zellen des Schockorganes befindlichen Antikörper zusammentritt, scheinen Permabilitätsänderungen dieser Zellgrenzflächen zu entstehen, wodurch es zu einer Ausschwemmung der in den Zellen befindlichen Stoffe kommt. Dabei kann neben Histamin und Serotonin sehr gut auch Heparin bzw. eine Substanz mit Antithrombinwirkung freiwerden, welche die zu beobachtende Störung der Blutgerinnung bedingt. In dieser Richtung hat Schuppli (301) das Verhalten des Blutes geschockter Kaninchen und Meerschweinchen untersucht. Die Tiere wurden mit Eiklar oder Serum durch subcutane Injektion sensibilisiert. Der anaphylaktische Schock wurde durch intravenöse Injektion des Antigens herbeigeführt. Das zu untersuchende Blut wurde durch Herzpunktion gewonnen. Der Antithrombingehalt wurde durch Zusatz einer konstanten Menge Thrombin und Bestimmung der Gerinnungszeit bestimmt. Es konnte festgestellt werden, daß beim Kaninchen der Antithrombingehalt nach der Antigeninjektion rasch ansteigt, bereits nach 15 Minuten den Höhepunkt erreicht und nach 45 Minuten bereits wieder zur Norm abgefallen ist. Die Antithrombinkonzentration, die hierbei festgestellt werden konnte, entspricht einer Heparinmenge von ca. 20 mg/kg Körpergewicht. Beim Meerschweinchen war der Anstieg des Antithrombins noch

höher als beim Kaninchen. Zwischen der Menge des aufgetretenen Antithrombins und der Intensität des Schockes konnten keine Beziehungen festgestellt werden. Der Autor konnte auch am Menschen ähnliche Gerinnungsverzögerungen bei allergischen Vorgängen beobachten. So konnte z.B. bei generalisierten Arzneimittelallergien in Form von Urticaria ein Anstieg des Antithrombintiters, gemessen nach der oben beschriebenen Methode, festgestellt werden.

Von vielen Autoren wurde gleichlautend eine Verlängerung der Gerinnungszeit des Blutes im anaphylaktischen Schock und bei entsprechenden anderen Prozessen beobachtet (H a a s (123), H a l s e (134), S c h u p p l i (309), T i s c h e n d o r f (322), Z e t l e r (355), H a l e y (129)). Diese immer wieder beobachtete Gerinnungshemmung auf das Auftreten von heparinähnlichen Substanzen bzw. Heparin selbst zurückzuführen, war nun das Bestreben vieler Untersucher. Und doch konnte bis jetzt eigentlich der exakte Nachweis, daß es sich wirklich um eine Hyperheparinämie handelt, nur beim Hund erbracht werden (168). Mit Hilfe der Heparinbestimmungsmethode nach M o n k h o u s e und J a q u e s sowie M o n k h o u s e , J a q u e s und S t u a r t (siehe 168), die noch auf so geringe Heparinkonzentrationen wie 0,1 γ/ml und darunter anspricht, wurden die Untersuchungen durchgeführt. Dabei konnte festgestellt werden, daß das im anaphylaktischen Schock als auch im Peptonschock ungerinnbar gewordene Blut des Hundes mit Protaminsulfat wieder auf normale Werte zurückgebracht werden kann. Ferner konnte Heparin als kristallines Bariumsalz isoliert und chemisch identifiziert werden. Untersuchungen des Heparingehaltes der Leber dieser geschockten Tiere ergab, daß die Heparinkonzentrationen in diesem Organ extrem niedrig waren. Auch die Mastzellen zeigten histologisch Zeichen von Zerstörung oder Degeneration. Wurde einem sensibilisierten Hund vor der Reinjektion des Antigens die Leber entfernt, dann blieben alle diese Erscheinungen aus, es konnte keine Veränderung in der Gerinnungszeit mehr festgestellt werden und auch Heparin war im Blut nicht nachweisbar. Wird die isolierte, sensibilisierte Hundeleber mit dem Antigen durchströmt, dann können äquivalente Mengen Heparin in der Durchströmungsflüssigkeit nachgewiesen werden, wie sie auch im intakten Tier im Blut auftreten.

Es erscheint auf Grund dieser Ergebnisse nachgewiesen, daß Heparin

die Ursache der Gerinnungshemmung im Blute des sensibilierten, geschockten Hundes ist, daß das Schockorgan hier die Leber ist und daß die eigentliche Quelle des auftretenden Heparins die Mastzellen der Leber sind.

Jedoch ist es fast ausgeschlossen, diese Versuche auch an anderen Tiergattungen mit gleichen Ergebnissen zu wiederholen. So kann zum Beispiel trotz ausgiebiger Sensibilisierung mit nachfolgendem Schokken des Kaninchens nur eine geringe Verlängerung der Gerinnungszeit beobachtet werden. Manche Autoren führen das darauf zurück, daß das Heparin des Kaninchens eine wesentlich geringere, gerinnungshemmende Kraft als das Hunde-Heparin besitzt; viel wahrscheinlicher aber ist wohl die Erklärung, daß der Hund in dieser Beziehung wohl einen Ausnahmefall darstellen dürfte.

Andererseits wurde von H a l s e (134) doch bei verschiedenen allergischen Reaktionen geringfügige Zunahmen des Heparin-Antithrombins gesehen, was ja theoretisch verständlich ist: ist doch jede Antigen-Antikörper-Reaktion mit einer mehr oder weniger umfangreichen Zerstörung von Mastzellen gekoppelt.

Daß umgekehrt Heparin den anaphylaktischen Schock zu hemmen vermag, wurde von mehreren Autoren beobachtet: K o l l e r und F r i t s c h y (188); auch H a l s e (134) berichtet, daß Heparin, welches sensibilisierten Meerschweinchen vor dem Schockversuch injiziert worden war, alle Schockerscheinungen verhindern kann. Weiter stellte auch M a c I n t o s h und P a t o n (219) fest, daß Heparin sowohl den anaphylaktischen als auch den Pepton-Schock hemmen kann, und daß sich seine Wirkung auch auf isolierte, sensibilisierte Organe und Gewebe erstreckt.

IX. Kapitel - Heparin

A. Pharmakologie

Das Heparin ist ein Mucopolysaccharid-Polyschwefelsäureester, dessen Molekulargewicht ungefähr 16000 bis 17000 beträgt. Es enthält Glucuronsäure und Glucosamin, außerdem pro Struktureinheit mehrere Moleküle Schwefelsäure in esterartiger Bindung. Wahrscheinlich ist ein Teil der Schwefelsäurereste sulfonamidartig an die Aminogruppen des Glucosamins gebunden (79).

Heparin allein wirkt nicht gerinnungshemmend, erst durch Vereinigung mit 2 Plasma-Cofaktoren (I und II) gewinnt es seine anticoagulatorische Eigenschaft (175).

Freies Heparin ist infolge des hohen Schwefelsäuregehaltes eine starke Säure. Als Natriumsalz ist es in Wasser leicht löslich und kann, da es weitgehend thermostabil ist, gut sterilisiert werden. Das reine, proteinfreie Heparin ist gut verträglich. Oral kann es nicht verwendet werden, es wird nicht resorbiert, sondern im Darmtrakt zerstört (134).

Die Wirkung des Heparins setzt sofort ein und dauert vier bis sechs Stunden. Seine Toxizität ist sehr gering, es führt nicht zu Veränderungen der Gefäßintima.

Heparin verhindert die Bildung des Thromboplastins. Es besteht sogar die Möglichkeit, daß es bereits gebildetes Thromboplastin inaktiviert, allerdings ist diese Funktion des Heparins nicht gesichert.

Die Hauptwirkung des Heparins besteht nach Snellman u.a. (311) und Lyttleton (216, 217) und vielen anderen in der direkten Verbindung von Heparin mit Thrombin, wobei die elektrischen Eigenschaften des Thrombins verändert werden.

Heparin hemmt ferner die Umwandlung des Prothrombins zu Thrombin; ferner verhindert es die Fibrinbildung aus Fibrinogen (nach dem Gerinnungsschema von Marbet-Winterstein 1954).

Da Heparin mit dem Komplement des Blutes reagiert, ist Blut, das heparinisiert wurde, zur Ausführung der Wassermann'schen

Reaktion nicht geeignet (346).

Eine weitere Wirkung des Heparins soll in einer Auflockerung des Fibringerinsels infolge fibrinolytischer Eigenschaften bestehen.

Die Heparin-Co-Faktoren sind nach J ü r g e n s (175) der Co-Faktor I, welcher mit dem Heparin das Heparin-Antithrombin bildet, und der Co-Faktor II, der mit Heparin das Heparin-Antiprothrombin bildet. Bei dem Eiweiß des Co-Faktors I soll es sich nach L o o m i s um ein Globulin, beim Eiweiß des Co-Faktors II um ein Albumin handeln (46).

Ferner ist die gerinnungshemmende Eigenschaft des Heparins abhängig von der Zahl der Schwefelsäureester und vom Polymerisationsgrad.

Über die therapeutische Dosishöhe, welche genügt, um die gerinnungshemmende Wirkung des Heparins voll zu entfalten, gibt F l a s c h e n t r ä g e r (98) an, daß sowohl beim Menschen als auch bei den verschiedenen Versuchstieren 0,3 mg/kg intravenös injiziert ausreichend sind.

Das Heparinantithrombin kommt normalerweise im Plasma nicht oder nur in sehr geringer Menge vor. Es sind nur minimale Mengen Heparin aus Normalblut isoliert worden (188).

Anläßlich der Feststellung R i l e y 's (277), daß es bisher nur beim Hund gelungen ist, Heparin und Histamin gleichzeitig freizusetzen, sagt er: "Wir können die Mastzellen von Tieren fast aller Gattungen zerstören - die Ratte ist ein sehr gutes Beispiel - und wir sehen keine wie immer geartete Veränderung in der Gerinnung des Blutes. So erhebt sich die grundlegende Frage, was denn nun eigentlich die primäre Funktion des sogenannten "Heparins" ist. Ist es ein natürliches oder ein künstliches Anticoagulans?" Man sieht also, daß es nicht an Stimmen fehlt, die nicht ohne weiteres das Postulat des physiologischen Vorkommens und der physiologischen Bedeutung des Heparins für die Gerinnung des Blutes einfach hinnehmen.

Ein besonders Handicap in dieser Hinsicht besteht darin, daß die Bestimmungsmethoden des Heparins nicht einfach und für die Bedürfnisse des Gerinnungsforschers reichlich ungenau sind. So stellte B u r s t e i n (47) im Jahre 1955 fest, daß über die physiolo-

gischerweise im Blut vorkommende Heparinmenge immer noch keine Klarheit bestehe, "da die uns zur Verfügung stehenden Bestimmungsmethoden nicht fein genug sind". Es wird angenommen, daß normalerweise in 100 ml Blut ungefähr 5 bis 20 IE Heparin enthalten sind. Nach der Methode der direkten Bestimmung des Heparinspiegels nach J a q u e s , wobei das Heparin quantitativ durch Octylamin und Brucin gefällt wird, konnten T i s c h e n d o r f und H a r t m a n n (322) Normalwerte im menschlichen Blut von 9 γ/100 cm^3 feststellen. Nach J a q u e s , M o n k h o u s e und S t e w a r t (169) beträgt die normalerweise im Blut des Menschen vorzufindende Heparin-Konzentration 0,1 γ/ml.

Nach S t o k e r und P o l l a r d (317) hat Heparin in Mengen von 0,1 bis 0,75 mg/100 ml Blut eine maximale gerinnungshemmde Wirkung auf ein Blut, welches ursprünglich eine Gerinnungszeit von 5 min hat. Hierbei wurde Heparin verwendet, welches 120 IE/mg enthielt. Dabei wurde beobachtet, daß sehr kleine Mengen von Heparin in vitro eine intensivere gerinnungshemmende Wirkung besitzen als größere Mengen. Dabei liegt das Maximum der gerinnungshemmenden Wirkung bei ca. 0,03 mg/100 ml Blut. Bereits Q u i c k (273a) sah die Ursache der gerinnungshemmenden Wirkung des Heparins in seiner saueren Eigenschaft und damit in seiner Fähigkeit, mit vielen Proteinen des Blutes stabile Verbindungen zu bilden. Das bedeutet aber auch, daß ein mehr oder weniger großer Teil des Heparins durch stark basische Substanzen im Blut inaktiviert und so seiner ursprünglichen Bestimmung, die Gerinnung zu hemmen, entzogen werden kann.

Die Wirkung des Heparins kommt nach D o n z e l o t und K a u f m a n n (73) über seine starke elektrische Ladung zustande. Auf diese elektrische Ladung führen diese Autoren alle Eigenschaften des Heparins zurück: die gerinnungshemmende Wirkung, die Wirkung auf die Proteine und Lipoproteide und die Wirkung auf das "sludging".

Gemessen wird Heparin nach internationalen Einheiten, wonach 1 IE = 1/130 der Wirkung eines Milligramms des hochgereinigten Natriumsalzes darstellt.

Als Bildungsstätte des Heparins werden die Mastzellen angesehen, welche sich im Bindegewebe in der Nähe der Präcapillaren und

Kapillaren befinden. Das Heparin wird in den Granula der Mastzellen gespeichert. Charakteristisch für Heparin ist seine Anfärbbarkeit mit Toluidinblau, wobei es einen Farbumschlag ins Violette gibt (=Metachromasie) (98).

Die Bestimmungsmethoden des Heparins (siehe 169) basieren auf folgenden Faktoren: 1. Qualitative bzw. quantitative Auswertung der Beziehung zwischen Heparinkonzentration und Gerinnungszeit, eine Beziehung, welche bereits 1939 von Jaques beobachtet und ausgewertet worden war. 2. Das Heparin kann mit Protamin titriert werden, wobei festgestellt wird, wieviel Protamin nötig ist, um die ursprüngliche Gerinnungszeit wiederherzustellen. Diese Methode wurde von Jaques und Waters (170) 1941 eingeführt. 3. Eine Isolierung des Heparins ist nach der Methode von Charles und Scott (57) möglich.

Eine kritische Beleuchtung der ersten Methode der Heparinbestimmung zeigt, daß Voraussetzung für genaue Werte sein muß, daß keine anderen Faktoren im Mechanismus der Blutgerinnung verändert sein dürfen. Da dieses äußerst schwierig zu übersehen ist, ist auch die Genauigkeit dieser Methode dementsprechend gering. Die zweite Methode ist ebenfalls mit einer erheblichen Ungenauigkeit behaftet und versagt, wenn es darum geht, kleine Heparinmengen zu messen, da dann bereits die Empfindlichkeit der Methode unterschritten ist. Für die dritte Methode der Heparinbestimmung sind sowohl große Blutmengen als auch hohe Heparinkonzentrationen erforderlich. Es wurde nun von Jaques, Monkhouse und Stewart (169) eine Methode eingeführt, welche alle die vorstehend angeführten Mängel nicht aufweist, genügend hohe Genauigkeit besitzt und mit verhältnismäßig geringen Heparinkonzentrationen auskommt. Die Methode basiert auf der Tatsache, daß Heparin als starke Säure mit Proteinen oder komplexen Basen Salze in stöchiometrischen Verhältnissen bildet. Es wird N-Octylamin-Hydrochlorid verwendet, hierbei wird das Heparin beim pH des Blutes direkt ausgefällt. Eine bestimmte Konzentration von Octylamin kann mehr als 90% des Heparins ausfällen. Das erhaltene Heparinsalz wird dann bei 70°C in n/10-NaOH hydrolysiert. Aus der milchigtrüben Lösung wird dann das Heparin durch Brucin bei pH 5,5 - 6,0 gefällt. Nach diesen Autoren entspricht 1 mg freies Heparin 148 IE, und nach der obigen Methode wurde im menschlichen Normalblut eine Heparinkonzentration von 0,0001 mg/ml festgestellt.

Nach den Angaben von J a q u e s , B e l l und C h o (168) steigt die gerinnungshemmende Wirkung des Heparins nach intravenöser Injektion sehr schnell zu einem Gipfelwert an. Es hat jedoch den Anschein, als ob eine bestimmte Zeit nötig wäre, bis die volle Wirkung des Heparins einsetzt, bis nämlich das Heparin sich mit dem Co-Faktor verbunden hat. Nachdem der Maximalwert erreicht ist, sinkt die Heparinkonzentration sehr rasch wieder ab. Werden zum Beispiel nach Versuchen obiger Autoren 43,5 mg dem Menschen injiziert, dann können nach 10 Minuten bereits die maximale Menge von 12 μ/ml im Blut festgestellt werden, nach 50 Minuten ist die Heparinkonzentration auf 4,5 μ/ml abgesunken, nach 100 Minuten auf 1,5 μ/ml und nach 200 Minuten kann bereits kein Heparin mehr im Blut festgestellt werden.

Bezüglich der Verteilung des Heparins in den Geweben kann gesagt werden, daß nach den Angaben von J a q u e s und M o n k h o u s e (170) beim Hund die Lunge mit 1100 IE/100 g Gewebe und die Leber mit 2800 IE/100 g die Organe mit den höchsten Heparinkonzentrationen sind. Erst in weitem Abstand folgt z.B. der quergestreifte Muskel mit 730 IE/100 g. Allerdings sind alle diese Werte beim Hund sehr hoch, im Vergleich dazu beträgt der Heparingehalt der Lunge des Rindes nur 220 IE/100 g Gewebe. Bei den meisten Tierarten enthält die Leber relativ hohe Heparinkonzentrationen und es ist anzunehmen, daß das Heparin der Leber eine leicht mobilisierbare Reserve für den Organismus darstellt, während das im übrigen Organismus im Gewebe vorkommende Heparin schwerer freisetzbar ist. Jedoch sind auch bezüglich der Leichtigkeit des Einströmens des Heparins in die Blutbahn Unterschiede zwischen den einzelnen Tiergattungen bemerkbar; so sind zum Beispiel Pepton und Atropin, welche beim Hund eine starke Ausschwemmung von Heparin ins Blut verursachen, beim Kaninchen unwirksam.

Bezüglich der physiologischen Rolle des Heparins wurde von M e l l a n b y (247) die Theorie aufgestellt, daß das Heparin von den Mastzellen ins Blut sezerniert wird und damit die intravasale Gerinnung vermieden wird. Insbesondere findet sich Heparin dann in größter Menge, wenn ein starker Zug (wie in der Lunge) oder aber ein schneller Abbau von Gewebe (wie anläßlich der Involution des Thymus oder auf einer Tumoreinbruchsfläche) vor sich geht.

Auf Grund der voraufgehenden Arbeiten von J o r p e s (171) wird nunmehr angenommen, daß Heparin sich bei allen Tiergattungen hauptsächlich in den Gewebsmastzellen befindet. Es befindet sich hier in den metachromatisch färbbaren Granula, wahrscheinlich salzartig an die Amino-Gruppe des Histamins gebunden, denn es konnte eine befriedigende Parallelität des quantitativen Vorkommens von Histamin und Heparin festgestellt werden. Andererseits können die Histaminlocker, welche u.a. beim Hund eine elektive Zerstörung der Mastzellen verursachen können, äquivalente Mengen von Heparin und Histamin bei diesem Tier freisetzen. Allerdings, wie bereits oben berichtet, ist die Freisetzung von Heparin durch Histamin bzw. Histaminlocker bisher nur beim Hund möglich gewesen.

Da nun die normale Heparinkonzentration im Blut, wie bereits oben erwähnt, außerordentlich gering ist, ist es trotz allem schwierig, die Rolle des Heparins im physiologischen Wechselspiel zwischen gerinnungsfördernden und gerinnungshemmenden Faktoren zu übersehen und einigermaßen richtig einzuschätzen.

Man hat im Zusammenhang mit der Suche nach Heparinvorkommen auch die basophilen Leukocyten des Blutes daraufhin untersucht. K o l l e r und F r i t s c h y (188) glauben, daß zwischen der Zahl der Basophilen im Blut und dem Antithrombingehalt des Plasmas keine Beziehungen bestehen, was aber nach den Feststellungen obiger Autoren "das Vorkommen von Heparin in den Blutmastzellen nicht ausschließe".

Auch M a c I n t o s h und P a t o n (219) haben beobachten können, daß die Histaminlocker beim Hund auch Heparin freisetzen können. Aber auch sie konnten das gleiche Phänomen an der Katze nicht hervorbingen. Andererseits beobachteten die Autoren, daß Heparin auf den anaphylaktischen Schock einen Hemmungseffekt ausüben kann, ebenso auf den Peptonschock, so daß wiederum der Gedanke einer Bindung zwischen Heparin und dem Histamin naheliegt.

Dieses gemeinsame Vorkommen von Heparin und Histamin in der Mastzelle, wobei die beiden Substanzen durch polare Kräfte bzw. chemische Bindungen aneinandergehalten werden (340), könnte die Wirkungen der Histaminlocker, wie z.B. von Compound 48/80 gut erklären. Jedoch gibt es einige Schwierigkeiten, die der Erklärung im Weg stehen: erstens ist Compound 48/80 wesentlich wirksamer, als es der Theorie

nach sein sollte. Denn es setzt das Zehnfache der äquivalenten Menge Histamin frei. Und ferner ist es nicht sicher, daß sämtliches Histamin und auch Heparin nur in den Mastzellen vorkommt.

Auch nach W e r l e und A m a n n (340) hat Heparin unter anderem in der Mastzelle die Aufgabe, das Histamin zu binden. Diese Bindungsfähigkeit ist abhängig von der Wasserstoffionenkonzentration, und ein pH von 2,8 wird für die beiden Substanzen als Optimum erkannt. Es wird festgestellt, daß die Aminogruppe des Histamins und die Sulfogruppen des Heparins an diesem Bindungsvorgang beteiligt sind, daß es sich hier also um eine salzartige Bindung handelt. Auf Grund von kolorimetrischen Bestimmungen wurde ein Bindungsverhältnis zwischen Histamin und Heparin in der Mastzelle in Gewichtseinheiten von 1:3 festgestellt.

Nach W i n t e r s t e i n (350) ist der besonders hohe Gehalt der menschlichen Lunge an Heparin bemerkenswert. Daß Meeresschnecken und andere Meerestiere einen sehr hohen Gehalt an Heparin besitzen, deutet nach Ansicht dieses Autors wohl darauf hin, daß bei diesen Tieren das Heparin sicherlich nicht nur als gerinnungshemmende Substanz dient und er nimmt an, daß es vielleicht am Aufbau des Bindegewebes beteiligt ist.

Nach H a a s (126) findet sich neben Heparin und Histamin auch Serotonin in den Mastzellen, so daß bei der Freisetzung von Histamin und Heparin aus der Mastzelle durch ihre Zerstörung, z.B. im anaphylaktischen Schock, auch Serotonin freiwerden könnte.

Die Untersuchungen von F r i c k (100) haben wahrscheinlich gemacht, daß die Mastzellen nicht nur Speicherorte für das Heparin sind, sondern daß sie es auch zu bilden vermögen, denn man kann in Gewebekulturen eine Vermehrung von Mastzellen beobachten, und gleichzeitig mit der Vermehrung muß dann ja auch eine Heparinsynthese stattgefunden haben.

Bereits K e l l e r und F r i t s c h y (188) haben anläßlich ihrer Untersuchungen des Einflusses verschiedener Faktoren auf den Heparinblutspiegel beobachtet, daß so verschiedene Ursachen wie diffuse Leberschädigung, Asthma bronchiale, Sonnenerythem, sowie Röntgenbestrahlung eine spontane Erhöhung eines "Antithrombins vom Typ des Heparinantithrombins" verursachten. Dabei erwies sich der

so gefundene Heparinspiegel unabhängig von der Zahl der basophilen Leucocyten bzw. "Blutmastzellen". Eine Erniedrigung des Heparinspiegels konnte beobachtet werden bei Pneumonie, Thrombosen und Embolien, nach Digitalis- sowie Adrenalinmedikation sowie bei der Polyarthritis rheumatica acuta. Insbesondere ergaben sich bei dieser Erkrankung besonders niedrige Heparinwerte.

S c h w a r z , U s t e r i und K o l l e r (302) untersuchten nun mit Hilfe des Heparintoleranztestes nach D e T a k a t s , wobei 10 mg Heparin intravenös gegeben werden und die Bestimmung der Gerinnungszeiten mit Hilfe der Kapillarmethode nach 10, 20, 30 und 40 Minuten vorgenommen wird, die Ursache der Heparinresistenz bei den oben erwähnten pathologischen Zuständen. Es wurden ferner, um auszuschließen, daß eine Abnahme des Co-Faktors die Ursache der Heparinresistenz sein könnte, Bestimmungen in dieser Hinsicht durchgeführt, die aber ergaben, daß sich immer genügend Co-Faktor im Blut befand, um mit dazugebrachtem Heparin zusammen zu reagieren. Also konnte die Heparinresistenz nicht durch eine Abnahme dieses Faktors verursacht sein. Es wird daher angenommen, daß im Blut von Kranken z.B. mit akuter rheumatischer Polyarthritis der extrem niedrige Heparinspiegel durch einen im Blut vorhandenen Heparininaktivierungsmechanismus zustandekommen muß. Diese Heparinresistenz kann nicht nur in vivo, sondern auch in vitro nachgewiesen werden. Als heparininaktivierende Stoffe werden von den Verfassern Thrombin oder Thromboplastin in Betracht gezogen. Ferner konnte nachgewiesen werden, daß die Heparinansprechbarkeit von der Thrombocytenzahl abhängig ist. Eine Heparinresistenz kann also auch durch eine Erhöhung der Thrombocytenzahl bedingt sein.

Nach H a u s c h i l d (137) ist auch d-Tubocurarin in der Lage, neben Histamin auch Heparin freizusetzen, eine weitere Bestätigung der These, daß Heparin und Histamin zusammen in der Mastzelle sind, da doch die Histaminlocker in der Regel ihre Wirkung durch Zerstörung der Mastzellen und Freisetzung ihrer Granula tun.

Die gleiche Feststellung, daß die Histaminlocker auch Heparinlocker seien, konnten M a c I n t o s h und P a t o n (219) machen, jedoch mit der Einschränkung, daß der endgültige Beweis dafür noch ausstehe. Dieses war im Jahr 1949. Aber bereits 1956 konnte P a t o n (264) folgende Definition der Histaminlocker geben:

"Man kann demnach die Histaminlocker charakterisieren als Verbindungen, welche keine direkte Wirkung auf die Gewebe haben, jedoch eine rapide Freisetzung von Histamin, besonders das der Haut und des quergestreiften Muskels, ... Zur selben Zeit, da sie im Körper Histamin freisetzen, setzen sie, zumindest beim Hund auch Heparin frei".

Bereits im Jahre 1954 wurde von K e l l e r (184) berichtet, daß das Heparin bei Patienten mit fixierter Hypertonie einen lang anhaltenden, erheblichen Blutdruckabfall verursachen kann. Es wurden jeweils 5000 IE oder 38,5 mg Heparin pro Injektion intravenös während 7 - 15 Wochen gegeben, wobei der Blutdruckabfall im allgemeinen erst nach der dritten Woche einsetzte. Der Autor weist insbesondere darauf hin, daß dieser Blutdruckabfall weit über die Behandlungsdauer hinaus anhält, und es wird deshalb wahrscheinlich gemacht, daß mit dieser Behandlungsmethode eine kausale Komponente der Hypertonie erfaßt wird. Es wird allerdings betont, daß nicht alle Hypertonien ansprechen, ferner ist der Wirkungsmechanismus unklar.

In einer weiteren Arbeit stellt der gleiche Autor fest, daß während der Hypertoniebehandlung mit Heparin auffallende Schwankungen der Rekalzifizierungs- und Antithrombinzeiten auftraten, wobei kurz nach Beginn der Behandlung eine starke Gerinnungshemmung auftrat, die dann von mehr oder weniger normalen Gerinnungszeiten usw. trotz weitergehender Applikation von Heparin gefolgt waren. Diese Schwankungen traten während der Behandlung mehrere Male auf, so daß der Gedanke einer gewissen Gesetzmäßigkeit naheliegt. Der Autor nimmt an, daß die Mastzellen durch die gleichmäßigen Heparingaben zu rhythmischen Speicherungs- und Ausschüttungsprozessen angeregt werden.

Über den Wirkungsmechanismus des Heparins bei der Behandlung der Hypertonie hat S a r t o r i u s (286) Untersuchungen angestellt. Er konnte im Harn solcher mit Heparin behandelter Hypertoniker histaminähnliche Substanzen feststellen, d.h. Substanzen, welche papierchromatographisch mit Histamin identisch waren. Es führt also Heparin zu einer Freisetzung von Substanzen histaminartigen Charakters und diese führen dann die Senkung des Blutdruckes herbei.

Beobachtungen über die Fähigkeit des Heparins, den erhöhten Blutdruck zu senken, sind auch von G r u n d (120) gemacht worden. Er fand, daß das Heparin eine mäßige Vasodilatation verursache. Ferner kann

Heparin in vivo bekanntlich die alimentäre Lipämie beseitigen, dieses ist aber in vitro nicht zu erreichen. Es wird geschlossen, daß Heparin die Fähigkeit besitzt, das Blutlipoidspektrum von den hochmolekularen zu den niedermolekularen Fraktionen hin zu verschieben, was zugleich eine "Normalisierung" bedeutet.

K o n s c h e g g (190) hatte in dieser Hinsicht bereits Untersuchungen über die Ursachen des Bluthochdruckes angestellt und beobachtet, daß in jedem Blut gefäßverengernde Substanzen vorhanden sind. Diese Substanzen sind aber bei hypertonischen Patienten entweder vermehrt im Blut anwesend, oder aber sie können auch nur verstärkt wirksam sein. K o n s c h e g g räumt die Möglichkeit ein, daß es sich dabei um aus der Nebenniere stammendes Adrenalin handeln könnte. Bereits von W e s t p h a l (343) wurde berichtet, daß die Wirksamkeit des Adrenalins durch Lipoide verstärkt wird. Er führte aber diesen Effekt der Lipoide auf eine Sensibilisierung der Gefäße zurück, was K o n s c h e g g (190) nicht bestätigen konnte. Er fand, daß diese chemische Bindung des Adrenalins an die Lipoide die Wirksamkeitssteigerung des Adrenalins bewirkt und er sagt weiter: "Es ist daher nicht ausgeschlossen, daß infolge Änderung des Adrenalin-Lipoidkomplexes vielleicht durch Anreicherung mit bestimmten Lipoiden die vermehrte vasokonstriktorische Wirkung des Blutes entsteht".

So erscheint die Wirkung des Heparins, den Blutdruck hypertonischer Patienten zu senken, von dieser Seite aus verständlich. Die Ursache für die Einwirkung des Heparins auf die Lipoidverbindungen könnte die starke elektrische Ladung des Heparins sein, welche auch von D o n z e l o t und K a u f m a n n (73) für die anderen Wirkungen des Heparins, die Gerinnungshemmung, die Dispersionswirkung auf die Proteine und die Lipoproteide und auf das "sludging", verantwortlich gemacht wurde.

Diese Senkung des Blutdrucks wurde auch von H a r d e g g und M a a s s (135) beobachtet. Sie fanden, daß die Zufuhr von Heparin in Dosen, welche auf die Gerinnung des Blutes noch keinen Einfluß hatten, bei hypertonisch gemachten Ratten eine Senkung des Blutdrucks herbeiführten. Weiblichen Ratten mit Gewichten von 150 bis 220 g wurde die linke Niere eingekapselt (mit Perlonstreifen), während die rechte Niere jeweils entfernt wurde. Bei einem weiteren Anteil der Versuchs-

tiere wurde der Hochdruck durch Injektion von Desoxycorticosteron-glucosid dreimal pro Woche je 2,5 mg subcutan erzielt, während eine Niere entfernt wurde. Durch diese Vorbehandlungen stieg der Blutdruck dieser Versuchstiere von normal 85 bis 105 mm Hg auf 140 bis 160 mm Hg. Bereits nach einmaliger Injektion von 100 IE/kg Körpergewicht Heparin subcutan erfolgte eine deutliche Senkung des erhöhten Druckes; diese Senkung hielt beim DOC-Hochdruck acht Tage an, obwohl gleichzeitig die Medikation mit DOC fortgesetzt wurde. Die Autoren konnten aber in keinem Falle eine Senkung des systolischen Druckes unter die Normalwerte feststellen.

Nach S c a l a b r i n o (292) können nach Zufuhr von Heparin folgende Wirkungen auf die Gefäße festgestellt werden: es resultiert eine Erweiterung der Gefäße; ferner wirkt das Heparin dem Adrenalin entgegen, weiter wird durch die Erweiterung der Hautgefäße die Temperatur der Haut erhöht.

Nach H a u s c h i l d (137) kann Heparin den Effekt des Adrenalins und sogar den des Noradrenalins (!) auf den Blutdruck umkehren und ähnelt in dieser Hinsicht den Sympathicolyticis mit dem Unterschied, daß die Sympathicolytica die pressorische Wirkung des Noradrenalins lediglich abschwächen und bei entsprechenden Dosierungen evtl. aufheben, aber niemals umkehren. Jedenfalls könnte nach H a u s c h i l d (137) die Wirkung des Heparins auf die Oberflächenaktivität zu einer Verkleinerung der Lipoidteilchen des Blutes und damit, wie auch bereits von K o n s c h e g g (190) festgestellt, zu einer Verschiebung der Adrenalin-Lipoidkomplexe von der hochmolekularen zur niedermolekularen Seite hin führen, was die Blutdruckwirkung gut erklären könnte. Aber nach H a u s c h i l d (137) wäre auch eine Beeinflussung der Nebennierenrinde im Sinne einer "Sekretionsbremse" denkbar, indem das Heparin eine antagonistische Wirkung auf das ACTH des Hypophysenvorderlappens besitzt.

S a r r e (285) konnte die blutdrucksenkende Wirkung des Heparins bestätigen, wobei die Senkung gewöhnlich nach der 6. bis 7. Injektion einsetzt. Weiter konnte dieser Autor auch die Umkehrwirkung des Heparins sowohl auf Adrenalin als auch auf Noradrenalin im Versuch an der Katze beobachten. Die Inaktivierung der Pressoramine Adrenalin und Noradrenalin wird dadurch erzielt, daß einmal die Freisetzung von histaminartigen Stoffen bzw. von Histamin erfolgt, welche zur Blutdrucksenkung führen, und ferner dadurch, daß, wie

bereits andere Autoren auch annahmen, die Adrenalin-Lipoidverbindung teilweise gelöst wird, wodurch das Adrenalin seine Wirksamkeit auf den Blutdruck einbüßt.

Bereits Gofman u.a. (113) fanden, daß dem Heparin die Eigenschaft zukommt, große Lipoproteidmoleküle zu verkleinern bzw. zu beseitigen. Er konnte diese Wirkung des Heparins jedoch in vitro nicht beobachten. Anderson u.a. (4) stellten daraufhin fest, daß zwar nicht Heparin selbst in vitro diese klärende Wirkung auf lipämisches Plasma habe, dagegen jedoch Plasma von Tieren, welche vorher mit Heparin behandelt worden waren. Also scheint das Heparin nicht selbst zu wirken, sondern über einen Stoff, den es erst in Freiheit setzt. Diese antilipämische Wirkung des Heparins kann ebenso wie seine gerinnungshemmende durch Protaminsulfat oder durch Toluidinblau aufgehoben werden.

Über den Vorgang der Lipämieklärung des Plasmas durch Heparin wurden von Zöllner, Mannmeusel und Schenk (358) Untersuchungen angestellt, aus denen hervorgeht, daß es sich hierbei um einen physikalischen Vorgang handeln dürfte, denn es konnte zunächst keine mit chemischen Methoden meßbare Änderung des Fettgehaltes festgestellt werden. Ferner konnte gezeigt werden, daß unter dem Einfluß des Heparins die großen Lipoproteinmoleküle verkleinert werden: diese Reduktion der Molekulargröße imponiert optisch als Klärung.

Der Verlauf der Lipämieklärung geht in zwei Stufen vor sich siehe Thannhauser 320). In der ersten Stufe wird aus Plasmaeiweiß und Heparin unter dem Einfluß von bestimmten Organsubstanzen ein Lipämieklärungsfaktor (Anfinsen 5) gebildet, der dann mit dem lipämischen Serum in der zweiten Stufe die Plasmaklärung herbeiführt. Dieser Klärungsfaktor ist reversibel, er kann z.B. durch Protaminsulfat rückgängig gemacht werden, da Protaminsulfat mit Heparin unwirksame Komplexe bilden kann.

Auch von Gerö, Jacob, Perenyi und Gács (107) konnte festgestellt werden, daß die antilipämische Wirkung des Heparins genauso wie sein hemmender Einfluß auf die Gerinnungsvorgänge durch Protaminsulfat oder Toluidinblau, auch Neutralrot, aufgehoben werden kann. Nach diesen Autoren bewirkt Heparin eine Lipolyse, wobei die

freigewordenen Fettsäuren, wahrscheinlich unter Bindung an Eiweiß, den Blutstrom verlassen. Protaminsulfat soll nun diese Transportfunktion der Eiweiße hemmen, die Fettsäuren verbleiben im Blut und es entsteht die Trübung. Es wurde in Versuchen mittels der Elektrophorese festgestellt, daß die Mobilität der ß-Lipoproteide durch Zugabe von Fettsäuren verstärkt wurde. Dieses würde den Wanderungsvorgang der Fettsäuren unter Koppelung an die Eiweißmoleküle erklären. Die durch die antilipämische Wirkung des Heparins freigewordenen Fettsäuren könnten nun durch Bindung an Protamin seifenartig gebunden werden, wodurch dann die Lipämie zustande käme. Der Protamineffekt auf die gerinnungshemmende Wirkung des Heparins dagegen kommt nach B r o w n (40) wohl durch Neutralisierung des Heparins zustande.

G o d l o w s k i (112) konnte anläßlich von Untersuchungen über das Schicksal der eosinophilen Leukocyten während einer hormonell erzeugten Eosinopenie eine Beziehung zwischen der Blutgerinnung und dem Verschwinden der Eosinophilen sowie der Lymphocyten feststellen. Es wurde zuerst eine völlige Gerinnungshemmung am Versuchstier durch intravenöse Injektion von 1560 IE/kg Körpergewicht herbeigeführt. Während der Zeit der Untersuchungen (vier Stunden) wurde ein weiteres Viertel der Anfangsdosis gegeben, um die völlige Ungerinnbarkeit des Blutes aufrechtzuerhalten. Zehn Minuten nach Zufuhr der ersten Heparindosis wurde Cortisonazetat gegeben, um die Eosinopenie herbeizuführen. Es konnte nun festgestellt werden, daß eine Eosinopenie bzw. Lymphopenie ausblieben. Wurde Heparin allein, d.h. ohne nachfolgende Injektion eines eosinopenisch wirkenden Hormons gegeben, dann konnte eine Vermehrung der Zahl der zirkulierenden Eosinophilen bemerkt werden. Nach Ansicht von G o d l o w s k i (112) ist Heparin imstande, die Eosinophilen im Gewebe zu mobilisieren; diese Eosinophilen werden im Lymphgewebe während der Wechselwirkung zwischen Antigen (welches sich in den Eosinophilen befindet) und den von den Lymphocyten freigesetzten spezifischen Antikörpern zurückgehalten. Andererseits sollen ACTH und Cortison eine direkte eosinolytische Wirkung ausüben und so das Verschwinden der Eosinophilen aus dem Blutstrom verursachen können.

Weitere Beobachtungen in dieser Richtung stammen von K e l e m e n, M a j o r o s und J a n o v i c s (182). Auch sie stellten einen Einfluß des Heparins auf die eosinophilen Leukocyten fest: hohe

Dosen von Heparin intravenös gegeben (6 mg/kg Körpergewicht und mehr) verursachten regelmäßig eine Eosinophilie, während kleinere Dosen von 2 bis 3 mg/kg Körpergewicht und darunter nur in zwei Drittel der Fälle diese Eosinophilie hervorrufen konnten. Die Versuchstiere waren Ratten. Die Eosinophilie konnte bereits 15 Minuten nach der Injektion festgestellt werden und dauerte bis 24 Stunden und länger an. Dieser Anstieg der eosinophilen Leukocyten nach Heparin konnte durch Zufuhr von Toluidinblau verhindert werden, auch Adrenalin war ähnlich wirksam: die Eosinophilie wurde innerhalb von 25 Minuten rückgängig gemacht, dagegen war Adrenalin bei adrenalektomierten Tieren ohne jeden Einfluß. Außer durch Heparin konnte bei Ratten eine Eosinophilie auch durch Adrenalin bei adrenalektomierten Tieren erzeugt werden, ferner durch Gaben hoher Dosen von Salicylat bei Tieren, denen ebenfalls die Nebennieren entfernt worden waren.

Auch Scalabrino (291) beobachtete am Menschen eine ähnliche Wirkung des Heparins auf die Zahl der zirkulierenden Eosinophilen. Gibt man Versuchspersonen Heparin in Dosen von 100 mg intravenös, dann kann man eine leichte Erhöhung der Zahl der Eosinophilen beobachten. Gibt man es in gleicher Dosis zusammen mit ACTH, ist es nicht imstande, die eosinopenische Wirkung des ACTH zu unterdrücken. Bei Ratten dagegen bewirkt Heparin in Dosen von 0,125 bis 0,5 mg intravenös eine Eosinophilie; der Effekt bleibt erhalten, auch wenn die Hypophyse oder die Nebennieren entfernt wurden. Ferner konnte von Scalabrino (291) beobachtet werden, daß eine Zufuhr von Heparin in Dosen von 200 bis 500 mg pro Tag intravenös über einen Zeitraum von sieben bis zehn Tagen eine Stimulierung der Nebennierenrinde zur Folge hat: eine konstante Erhöhung der 17-Ketosteroid-Ausscheidung kann festgestellt werden.

Nach Winterstein (349) wird Heparin teils in der Leber abgebaut, d.h. depolymerisiert, teils durch die Nieren ausgeschieden. Das Uroheparin besitzt ein etwas geringeres Molekulargewicht als das Heparin, hat den gleichen Schwefelgehalt und gibt dieselben Reaktionen.

R. Jürgens (175) konnte feststellen, daß der Abbau des Heparins sehr schnell vor sich geht. Innerhalb 4 bis 6 Stunden ist das injizierte Heparin im Blut nicht mehr nachweisbar. Nach Unter-

suchungen von J a q u e s , B e l l und C h o (168) ist sogar schon nach 200 Minuten Heparin, welches in einer Dosis von 43,5 mg intravenös injiziert worden war, nicht mehr nachweisbar. Diese Autoren konnten weder durch Entfernung der Nieren, noch der Leber oder des Magen-Darmtraktes eine Hemmung der Ausscheidung erzielen. Dagegen konnte M o n k h o u s e (253) eine Hemmung der Abnahme der Heparinkonzentration im Blut durch Hepatektomie sowie Evisceration erzielen, wobei Dosen von 150 γ/kg benutzt werden.

Die Aufnahmefähigkeit des Körpers für Heparin ist nicht unbeschränkt, wie F r i c k (100) festgestellt hat. Bereits nach einmaliger Injektion einer die Gerinnung hemmenden Dosis Heparin wird ein großer Teil dieses Heparins durch die Nieren wieder ausgeschieden.

Auch nach M ø l l e r (251) wird injiziertes Heparin rasch wieder ausgeschieden, und zwar werden schon während der ersten Stunde 30 bis 50% des applizierten Heparins mit dem Urin eliminiert, womit die unmittelbare Ausscheidung im wesentlichen beendet ist. Der übrige Teil des Heparins wird in verschiedenen Organen abgelagert, es kann noch 1 bis 2 Wochen nach der Injektion noch nachgewiesen werden. Die Ausscheidung in der Niere erfolgt in der Hauptsache durch tubuläre Sekretion.

Eine weitere Möglichkeit der Ausscheidung des Heparins wird von S c h w a r z , U s t e r i und K o l l e r (302) diskutiert, welche annehmen, daß das Heparin, ähnlich wie das Histamin, durch die Galle ausgeschieden wird, obwohl für diesen Eliminationsweg die Beweise noch ausstehen.

B. Wirkungen des Heparins auf Adrenalin

Bereits im Kapitel über die Wirkung des Adrenalins haben wir gesehen, daß dieses Katecholamin die gerinnungshemmende Wirkung des Heparins aufzuheben vermag. Aber auch umgekehrt kann nach D o n z e l o t und K a u f m a n n (73) das Heparin die Wirkungen des Adrenalins, insbesondere auf den Blutdruck, aber auch auf die Gerinnung, aufheben.

Auch P e r l i c k (269) ist der Ansicht, daß ein direkter Antagonismus zwischen Heparin und Adrenalin besteht, wobei insbesondere auch auf die blutdrucksenkende Wirkung des Heparins hingewiesen wird. So ist Heparin in der Lage, die Verkürzung der Gerinnungszeit durch Adrenalin wieder aufzuheben.

Von S c a l a b r i n o (292) wurde ebenfalls auf die Antiadrenalinwirkung hingewiesen, wobei gleichzeitig die gefäßerweiternde Wirkung und die Beeinflussung der Hauttemperatur erwähnt wird.

Die Wirkung des Adrenalins bei gleichzeitiger Injektion von Heparin wurde von S a r t o r i u s (286) genauer studiert. Es konnte festgestellt werden, daß eine einmalige Injektion von 500 bis 15000 IE Heparin sowohl bei der Katze als auch beim Kaninchen ohne Wirkung auf den Blutdruck blieb. Wurden aber 25000 IE Heparin in einmaliger Dosis gegeben, dann erfolgte sofort eine Senkung des Blutdruckes, die ungefähr 5 Minuten anhielt. Wurde nun Adrenalin gleichzeitig mit Heparin injiziert, dann ergab sich eine Abschwächung der pressorischen Wirkung des Adrenalins. Größere Dosen Heparin ließen sogar eine Umkehr der Adrenalinwirkung feststellen, welche für die Dauer von 30 Minuten anhielt. Durch Percorten, ein Mineralocorticoid, konnte in der Dosierung von 10 mg diese Umkehrwirkung rückgängig gemacht werden.

Auch nach P e r l i c k (269) ist Heparin geeignet, die pressorische Wirkung des Adrenalins umzukehren, was sonst als typische Eigenschaft der Sympathicolytica bewertet wird.

H a u s c h i l d (137) führt ebenfalls die depressorische Wirkung des Heparins auf Adrenalin an und bemerkt gleichzeitig, daß dem Heparin auch eine Umkehrwirkung, ähnlich den Sympathicolyticis, zukommt.

Auch W e i s s b e c k e r und S c h r ö t e r (338) stellten

Untersuchungen über die Beeinflussung der Adrenalinwirkung durch Heparin an. Es wurden in Versuchen an gesunden Menschen zuerst die Wirkungen von Adrenalin allein geprüft. Es ergab sich, daß 0,5 mg Adrenalin, subcutan injiziert, einen Abfall der Eosinophilen um 46% sowie einen Anstieg des Blutzuckers um 37% im Durchschnitt ergab. In einer weiteren Versuchsreihe wurde 0,5 mg Adrenalin subcutan und gleichzeitig Heparinmengen von 200 IE bis 6000 IE gegeben; auch hier wurde ein Absinken der Eosinophilen um 50% und ein Anstieg des Blutzuckers um 24% beobachtet. Es konnte dabei zwischen niedrigen und hohen Heparindosen keinerlei Unterschied gemacht werden. Wurde Heparin allein in Dosen von 200 IE intravenös gegeben, konnte keine Wirkung auf die Zahl der Eosinophilen im zirkulierenden Blut sowie auf den Blutzucker festgestellt werden. Auf Grund dieser Versuchsergebnisse kommen die Autoren zu dem Schluß, daß eine Einwirkung des Heparins auf das Adrenalin nicht zu bestehen scheint. Diese Feststellung steht allerdings im Gegensatz zu allen anderen Beobachtern.

C. Wirkungen des Heparins auf das Noradrenalin

Die gleichen Beobachtungen, die von P e r l i c k (269), S a r t o r i u s (286, 287), S a r r e (283-285) und H a u s c h i l d (137) über die Hemmungswirkung des Heparins auf das Adrenalin und insbesondere auch über die Umkehrwirkung dieser gerinnungshemmenden Substanz gemacht worden waren, wurden von ihnen auch über die Wirkung des Heparins auf das Noradrenalin gemacht. Auch hier wurde teilweise bis völlige Hemmung, je nach Dosengröße, ja sogar Umkehr des Blutdruckeffektes des Noradrenalins berichtet.

So konnte S a r t o r i u s (286) bei Versuchen an der Katze und am Kaninchen beobachten, daß Noradrenalin, gleichzeitig mit Heparin injiziert, eine Abschwächung der pressorischen Wirkung des Noradrenalins zur Folge hatte. Die Dosierung des Heparins betrug 20000 bis 25000 IE.

S a r r e (285) konnte diese Beobachtungen bestätigen, er fand sogar eine Umkehrwirkung des Heparins. Auch P e r l i c k (269) spricht von einer intensiven Hemmwirkung des Heparins auf das Noradrenalin, die unter Umständen sogar eine Umkehr des Noradrenalineffektes bewirken kann.

Die Umkehrwirkung des Heparins auf das Noradrenalin wird auch von H a u s c h i l d (137) betont, wobei zu bedenken ist, daß die Sympathicolytica eine Umkehr der Blutdruckwirkung nur beim Adrenalin, nicht aber beim Noradrenalin erreichen können. In dieser Hinsicht scheint Heparin also noch wirkungsvoller zu sein.

D. Wirkungen des Heparins auf Histamin

S a r r e (284) stellte fest, daß Heparin zur Freisetzung von histaminartigen Substanzen führt, welche im Urin mittels Papierchromatographie nachgewiesen werden können.

Da schon K e l l e r (184) beobachtet hatte, daß Heparin die Normalisierung eines Hypertonus herbeiführen kann, wurden Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus dieses Phänomens angestellt. Insbesondere S a r t o r i u s (286) untersuchte diese Vorgänge genauer und fand, daß im Harnextrakt von Hypertonikern, bei denen die Behandlung mit Heparin zu einer Blutdrucksenkung führte, sich histaminartige Substanzen befanden, welche einer Histaminkonzentration von 5 bis 15 γ/cm^3 entsprachen. Bezüglich der Methodik dieser Untersuchungen ist zu erwähnen, daß Sammelharn von 24 Stunden auf pH 3 angesäuert wurde, mit Hilfe von Aluminiumsulfat eine Anreicherung der vorhandenen Amine bewirkt und dann papierchromatographisch die Bestimmung vorgenommen wurde. Quantitative biologische Bestimmungen wurden im Katzenblutdruckversuch vorgenommen. Vergleichschromatogramme mit Histamin u.a. wurden hergestellt, um Rückschlüsse auf die Konzentrationshöhen ziehen zu können.

S a r t o r i u s (286) gibt auch in seiner Arbeit eine Deutung des Wirkungsmechanismus. Es wurde u.a. von S m i t h , M a r g u l e s, B r e n n a n und M o n t o (310) beobachtet, daß die Nebennierenrindeninsuffizienz von einem erhöhten Heparintiter im Blut begleitet ist. Auch S a r t o r i u s selbst konnte eine starke Heparinempfindlichkeit adrenalektomierter Ratten feststellen. Andererseits ist der Histamingehalt adrenalektomierter Ratten gegenüber normalen Tieren um 30% erhöht. Nach D a r a d y , R o s e und B r o w n e (180) ist auch eine Herabsetzung der Histaminaseaktivität nach Adrenalektomie festzustellen. Ferner konnte S a r t o r i u s (286) bei längere Zeit mit Heparin behandelten Kaninchen feststellen, daß zuerst eine Zunahme, dann aber eine völlige Entspeicherung doppeltbrechender Substanzen in der Nebennierenrinde stattfindet.
S a r t o r i u s nimmt daher auf Grund aller dieser Befunde an, daß es nach Heparin zuerst zu einer gegenregulatorischen Reaktion des Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Systems kommt. Wenn aber die Heparinkonzentration des Blutes über längere Zeit eine gewisse konstante Höhe hält, dann tritt eine vorübergehende Erschöpfung

der Nebennierenrinde ein, und es kommt zu einer erhöhten Konzentration von Histamin oder histaminähnlichen Stoffen im Blut, welche die Senkung des Blutdruckes bewirken. Dieser phasenhafte Verlauf, der auch bereits von Keller (184) beschrieben worden war, ist bei länger dauernder Zufuhr von Heparin stets zu beobachten.

Nachdem auf die blutdrucksenkende Wirkung des Heparins schon Godlowski (111) im Jahre 1933 hingewiesen hatte, wurde von Waser und Keller (335) festgestellt, daß diese Blutdrucksenkung auf einer Freisetzung von Histamin beruht. Sie war durch gleichzeitige Gabe von Antihistaminicis zu blockieren.

Daß Heparin auch histaminantagonistische Effekte auslösen kann, wurde von Astrup und Steensholf (12) beobachtet, allerdings ist diese histaminhemmende Wirkung im Vergleich zu den anderen Eigenschaften gering, so daß man von einer eigentlichen Antihistaminwirkung nach Ansicht dieser Verfasser kaum sprechen kann.

Da bereits von Dragstedt, Wells und Rocha e Silva (77) beobachtet worden war, daß die durch Pepton erzielte Freisetzung von Histamin aus den Blutzellen von Kaninchen durch Zusatz von Heparin verhindert werden kann, und daß dasselbe mit Heparin auch bei Verwendung von Hundeleber möglich ist, wurde von MacIntosh und Paton (219) die Wirkung von Heparin auf die Histaminfreisetzung durch Histaminlocker, in diesem Fall von "Licheniformin-Hydrochlorid" untersucht. Es wurde bei Katzen die Wirkung einer Dosis Heparin von 40 bis 60 mg/kg Körpergewicht auf die Blutdruckwirkung des Histamins und des Licheniformins untersucht. Gegenüber Histamin konnte keine Hemmwirkung des Heparins festgestellt werden, die Wirkung auf Licheniformin war vorhanden, jedoch nur schwach.

Dagegen konnten Parrot und Laborde (263) beobachten, daß Heparin die Wirkung des Histamins auf das isolierte Meerschweinchen-Ileum hemmt.

Heparin als Antagonist des Histamins wird auch von Perlick (269) beschrieben. Dieser Antagonismus kann durch Antihistaminica blockiert werden.

Ob die Histaminaseaktivität durch Heparin beeinflußt wird, ist eine Frage, über die es so konträre Ansichten gibt wie die von S t e e n s h o l t (316), welcher nicht feststellen konnte, ob Histaminase in dieser Hinsicht Wirkungen hat, und H a u s c h i l d (137, welcher eine Steigerung der Aktivität der Histaminase bejaht.

Da die Injektion von Histamin eine Hyperheparinämie zur Folge hat, könnte man erwarten, daß auch das Umgekehrte der Fall sei. Jedoch haben Heparininjektionen nach P e r l i c k (269) keinerlei Einfluß auf den Histaminblutspiegel.

Jedoch auch die Wirkung von Heparin auf bereits im Blut vorhandenes Histamin ist seit den Versuchen von M a c I n t o s h und P a t o n (219) fraglich: er injizierte 1 mg/kg Körpergewicht Histamin intravenös, wodurch er einen Plasmahistaminspiegel von 0,5 $\mu g/cm^3$ erreichte. Die Folge war ein starkes, jedoch nicht lebensgefährliches Absinken des Blutdruckes an der Katze. Es wurden nunmehr 40 - 60 mg/kg Körpergewicht Heparin gegeben: die starke Senkung des Blutdruckes durch Histamin wurde durch Heparin überhaupt nicht beeinflußt.

E. Weitere Wirkungen des Heparins

Da beobachtet worden war, daß ACTH mit Heparin als Zusatz zur Infusionsflüssigkeit keine Eosinopenie mehr verursachte, untersuchten Weissbecker und Schröter (338) dieses Phänomen. Sie fanden, daß kleine Heparinmengen von 150 bis 200 IE die Wirkung des ACTH nicht nur auf die Eosinophilen des zirkulierenden Blutes, sondern auch auf den Blutzucker und auf die Brenztraubensäure aufheben. Diese hemmende Wirkung des Heparins auf das ACTH kann durch Protaminsulfat blockiert werden. Es wurden zuerst 20 IE ACTH gesunden Menschen intramuskulär appliziert: ein Eosinophilensturz um 70% nach 4 Stunden war die Folge und der Blutzucker stieg nach einer Stunde um 40% an. Wurden jedoch die 20 IE ACTH zusammen mit 200 IE Heparin gegeben, dann sank die Zahl der Eosinophilen nur um 10%; der Blutzuckeranstieg betrug nur 9%. Die Wirkung des Cortisons konnte Heparin dagegen nicht aufheben: 100 mg Cortison, einer gesunden Versuchsperson gegeben, verursacht nach 4 Stunden einen Eosinophilenabfall um 58%; dabei stieg der Blutzucker um 27% an. Gibt man nun 100 mg Cortison und gleichzeitig oder aber nach zwei Stunden 200 bis 600 IE Heparin intravenös, beträgt der Eosinophilensturz ebenfalls 58% des Ausgangswertes, der Blutzuckeranstieg 29%. Auf Grund dieser Versuchsergebnisse kommen die Autoren zu dem Schluß, daß einmal die Wirkung des ACTH durch Heparin in verhältnismäßig kleinen Dosen aufgehoben werden kann, daß aber auf der anderen Seite die Cortisonwirkung durch Heparin überhaupt nicht beeinflußt wird. Es scheint also nach Ansicht der Verfasser kleinsten, auch physiologisch vorkommenden Heparindosen eine spezifische Hemmwirkung auf die Ausschüttung von ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen eigen zu sein. Reagensglasversuche der gleichen Autoren ergaben zugleich, daß die Wirkung des ACTH auch in vitro von Heparin aufgehoben wird, ja sogar, daß diese Hemmwirkung in stöchiometrischen Verhältnissen vor sich geht. Dieser blockierende Effekt des Heparins auf das ACTH kann durch Protaminsulfat aufgehoben werden.

Auch Reiss u. Mitarb. (274) konnten beobachten, daß Plasma, welchem Heparin zugesetzt worden war, die Wirkung des ACTH insbesondere auf die Zahl der Eosinophilen im Blut aufhebe. Köhler, Loll und Schröer (187) konnten umgekehrt feststellen, daß auch ACTH den hemmenden Einfluß des Heparins auf die Blutgerinnung aufheben kann.

Die gleichen Beobachtungen über die Hemmwirkung heparinisierten Plasmas auf ACTH in vitro konnten auch Sartorius, Sarre, Kracke und Wieland (287) machen.

Nach den Beobachtungen von Weissbecker und Hitzelsberger (337) konnte jeder Erhöhung der ACTH-Konzentration im Blut durch verschiedene Ursachen wie Stress, versuchsmäßige Applikation von ACTH, bei Morbus Addison usw. eine Erhöhung des Heparinblutspiegels zugeordnet werden, was von den Autoren als ein anlaufender Gegenregulationsmechanismus aufgefaßt wird. Alle diese Befunde führen eben letztlich doch zu der Hypothese, daß das Heparin imstande ist, die Ausschüttung von ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen zu steuern bzw. antagonistisch zu beeinflussen. Ob diese Steuerung direkt vom Heparin zum ACTH geht oder aber über verschiedene Zwischenfaktoren, die sich, worauf auch die Versuche mit heparinisiertem Plasma hindeuten könnten, im Blut befinden, lassen die Verfasser noch dahingestellt.

X. Kapitel - Protaminsulfat und andere Heparin-inaktivierende Substanzen

Wahrscheinlich handelt es sich bei den Protaminen um ein Gemisch von einfachen Proteinen. Diese Proteine bestehen wiederum aus einer verhältnismäßig geringen Anzahl von Aminosäuren, von denen insbesondere das Arginin prozentual vorherrscht. Die hemmende Wirkung des Protaminsulfates auf das Heparin besteht darin, daß sich beide Substanzen zu Salzen verbinden, die keine gerinnungshemmende Wirkung mehr besitzen. Dabei sind für die Neutralisierung von 100 IE Heparin (= ca. 1 mg Heparin) in vitro ungefähr 1 mg Protaminsulfat nötig.

Allerdings ist die das Heparin im Sinne einer Hemmung beeinflussende Wirkung nicht die einzige des Protamins. Es ist schon seit längerer Zeit bekannt, daß dem Protaminsulfat selber eine gerinnungshemmende Wirkung zukommt (56).

Nach M a r b e t , S t u d e r und W i n t e r s t e i n (221) wirkt nun das Protamin in verschiedener Weise auf die einzelnen Phasen der Blutgerinnung ein. Es hat zuerst eine hemmende Wirkung auf das Thromboplastin, ist also ein echtes Antithromboplastin. Aber auch die Blockierung der gerinnungshemmenden Aktion des Heparins durch Protamin ist nicht vollständig: denn nach den Befunden von M a r b e t , S t u d e r und W i n t e r s t e i n (221) ist es nicht möglich, im heparinisierten Plasma durch Zusatz beliebig großer Mengen von Protamin eine vollständige Normalisierung der Gerinnungszeit zu erreichen. Außerdem besitzt Protaminsulfat noch einen Einfluß auf die Thrombinzeit: gibt man zu einem System, welches Plasma und Thrombin enthält, Protamin, dann resultiert eine Beschleunigung der Gerinnungszeit.

Bereits lange vor den Untersuchungen obiger Autoren konnte T o c a n t i n s (323) im Jahre 1943 zeigen, daß das Protaminsulfat die Prothrombinzeit verlängert und er nimmt an, daß es sich beim Protaminsulfat sowohl um ein echtes Antiprothrombin als auch um ein Antithromboplastin handeln dürfte. Allerdings konnten diese Befunde von P o r t m a n n und H o l d e n (273) nicht bestätigt werden.

Eingehende Untersuchungen über die gerinnungshemmende Wirkung des Protaminsulfates wurden von H o u g i e (160) durchgeführt. Danach vermindert Protaminsulfat in relativ niedrigen Konzentrationen die Bildungsgeschwindigkeit des Blut-Thromboplastins, es hat aber keine Wirkung auf bereits vorhandenes Blut-Thromboplastin in diesen Konzentrationen. Protaminsulfat ist in diesen niedrigen Konzentrationen kein Antithromboplastin, wie die älteren Untersuchungen vermuten ließen, sondern ist ein Antithromboplastinogen. Auf Grund weiterer detaillierter Untersuchungen kommt der Autor ferner zum Schluß, daß Protaminsulfat vielleicht auch noch ein Antifaktor V sein könnte. Jedoch ist dieses lediglich eine Hypothese.

Sehr hohe Konzentrationen von Protaminsulfat dagegen verursachen eine Präzipitation des Fibrinogens, ferner wirken sie als Antiprothrombin und als Antithromboplastin.

Es ist bekannt, daß Heparin imstande ist, lipämisches Plasma zu klären, worauf die freigewordenen Fettsäuren, wahrscheinlich an Eiweiß gebunden, die Blutbahn verlassen. Nach den Beobachtungen von G e r ö , P e r é n y i , J a k o b und G á c s (107) hemmt nun Protaminsulfat diese Transportfunktion. Nachdem G o r d o n (115) in Modellversuchen in vitro gefunden hatte, daß die Wanderungsgeschwindigkeit der ß-Lipoproteide bei der Elektrophorese durch Zugabe von Oleaten verstärkt wird, kann angenommen werden, daß die durch den Clearingeffekt des Heparins freigewordenen Fettsäuren zum Teil an die Lipoproteine, teilweise an Protamin gebunden werden: dabei kommt es zur Entstehung von Protaminseifen. Die Aufhebung des Clearingeffektes des Heparins durch Protaminsulfat ist jedoch nur in vivo, nicht aber in vitro möglich (siehe auch Z ö l l n e r u.a. 358).

Da in der Mastzelle Histamin und Heparin nebeneinander vorkommen, ist es verständlich, daß Stoffe wie die Histaminlocker, welche die Mastzellen zerstören und dabei das Histamin freisetzen (zumindest jedenfalls beim Hund), auch gleichzeitig das Heparin mit freisetzen. Zu diesen Histaminlockern gehören sehr wirkungsvolle Substanzen wie das Compound 48/80. In letzter Zeit sind weitere Stoffe hinzugekommen (218), unter ihnen das Toluidinblau und die Protamine Salmin und Clupein. Eigenartigerweise sind diese Substanzen gleichzeitig Heparinantagonisten. Die histaminfreimachende Wirkung ist am in-

takten Hund oder der Katze nicht sehr ausgeprägt, jedoch in vitro ist sie genauso stark wie die von Compound 48/80. Diese schwache in vivo-Wirkung der Protamine sowie des Toluidinblaus erklärt sich nach M a c I n t o s h (218) daraus, daß diese Stoffe aus langen Molekülen bestehen, welche sich an die Erythrocyten und die Plasmaproteine heften und deshalb nur sehr langsam ins Gewebe an ihren Wirkungsort abwandern können.

Nach den Beobachtungen dieses Autors ist es so, daß die meisten basischen Histaminlocker mit Heparin eine reversible, lockere Verbindung eingehen. Man kann diesen Vorgang sichtbar machen, indem man mit hohen Verdünnungen arbeitet: man kann dann die Aufhebung der metachromatischen Färbung, welche Heparin mit Toluidinblau ergibt, durch den Histaminlocker beobachten. Damit eine Verbindung mit Heparin eingegangen werden kann, sind folgende Faktoren nötig: alkalisches Milieu, eine geringe Ionenkonzentration, hohe Dielektrizitätskonstante und eine niedrige Temperatur des umgebenden Mediums, in dem die Reaktion stattfindet. Der Komplex Heparin-Histaminlocker bleibt in Lösung, wenn der eine oder der andere der beiden Faktoren im Überschuß vorhanden ist. Beim Fällungsvorgang erfolgt die wechselseitige Neutralisation sowohl der sauren wie auch der basischen Gruppen des Heparins bzw. des Histaminlockers.

Weitere Substanzen, welche imstande sind, Heparin zu inaktivieren, sind: Thrombin sowie Thromboplastin. So ist nach S c h w a r z , U s t e r i und K o l l e r (307) die Heparinansprechbarkeit abhängig von der Plättchenzahl (u.a.!), was bedeutet, daß eine Zunahme der Heparinresistenz bzw. eine Abnahme der Heparinansprechbarkeit auf eine Erhöhung der Zahl der Thrombocyten zurückzuführen sein kann.

XI. Kapitel - Die Mastzellen

Die Mastzellen stellen eine selbständige Zellart dar, welche ihre Entstehung von den Mesenchymzellen direkt herleiten können (44). Im erwachsenen Organismus vermehren sie sich durch Teilung. Infolge ihrer Eigenschaft, mit Toluidinblau eine metachromatische Färbung zu geben, können sie nachgewiesen werden. Die Mastzelle kommt vor im lockeren Bindegewebe, zum Beispiel im Omentum majus, in den Schleimhäuten des Magen-Darm-Traktes, des Respirationstraktes, wobei eine besonders charakteristische Eigenschaft dieser Zellart ihr Auftreten in Gefäßnähe ist.

Die Mastzellen sind also Zellen des lockeren, retikulären Bindegewebes. Daher fehlen sie auch in Organen bzw. Organteilen, welche diese Gewebeart nicht enthalten, wie z.B. das Zentralnervensystem. Dagegen sind insbesondere die parenchymatösen Organe, soweit sie dieses lockere Bindegewebe enthalten, auch häufig sehr reich an Mastzellen. Beim Hund werden Mastzellen in großer Zahl in der Leber gefunden, beim Meerschweinchen finden sie sich in der Lunge, die Katze enthält die meisten Mastzellen ebenfalls in der Lunge, aber auch in der Haut. Das Kaninchen dagegen hat nur wenig Gewebsmastzellen, dafür sind die Blutmastzellen, also die basophilen Leukocyten, zahlreich. Die Mastzellen der Ratte befinden sich hauptsächlich im Mesenterium, Omentum majus, Subcutis (277).

Die Mastzelle verhält sich nach den Untersuchungen von A n t a l ó c z y (6) bei den verschiedenen Reaktionen des Mesenchyms genau so wie die Reticulumzellen des Reticulendothelialen Systems. Er beobachtete, daß Histamin das Gleichgewicht des mesenchymalen Gewebes zu stören vermag, und von dieser Störung werden auch die Mastzellen betroffen.

Insbesondere hat sich H o l m g r e n (152) mit der Herkunft der Mastzellen, die bereits von E h r l i c h (80) entdeckt worden waren, befaßt. Er untersuchte die Entwicklung der Mastzellen sowohl bei menschlichen Feten als auch bei Katzen-, Kaninchen- und Rattenfeten, die Schnitte wurden teilweise mit basischem Bleiazetat, teilweise in 10%igem Formaldehyd fixiert und hierauf mit Toluidinblau ge-

färbt. Dabei konnte festgestellt werden, daß Mastzellen bereits bei 9 cm langen menschlichen Feten vorkamen, insbesondere im Mesenchym der Haut und des Darmes. Dabei konnte H o l m g r e n in Bezug auf den Kern zwei Gruppen von Mastzellen unterscheiden: einmal solche, bei denen der Kern groß, chromatinarm und einem Mesenchymkern ähnlich war, H o l m g r e n nennt diese Zelle "Typus A", und eine zweite Gruppe, deren Kern klein und chromatinreich und einem Lymphocytenkern ähnlich war, "Typus B". Weiter konnte gefunden werden, daß zum Beispiel in der Lunge, der Niere und der Nebenniere die Mastzellen erst kurz vor der Geburt auftreten. Mastzellen beider Typen wurden von H o l m g r e n auch bei den untersuchten Säugetierfeten gefunden. Aber auch hier konnten diese Zellen erst von einer bestimmten Länge des Feten an festgestellt werden, zum Beispiel bei der Ratte erst bei Feten von über 1,4 cm Länge.

Auch H o l m g r e n (152) ist der Ansicht, daß sich die Mastzellen direkt aus den Mesenchymzellen entwickeln, und daß sie einen eigenen Zelltypus darstellen.

Es gibt auch eine geschwulstmäßige Ansammlung von Mastzellen, die Mastzellentumoren oder Mastocytome, seltene Tumoren, von denen einige von R i l e y und W e s t (278) untersucht werden konnten und die dann den Ausgangspunkt für weitere Erforschung des Histamingehaltes dieser Zellen darstellten. R i l e y (277) hat in seiner Aufstellung über das Vorkommen der Mastzellen in den verschiedenen Geweben deutlich gemacht, daß die Anzahl der Mastzellen proportional dem Reifegrad (in normalen Geweben) ist, und daß ferner durch verschiedene Einflüsse, die auch im Versuch reproduziert werden können, eine Vermehrung der Mastzellen induziert werden kann. So kann der Mastzellengehalt der Mäusehaut durch Behandlung mit carcinogenen Substanzen sehr stark erhöht werden. Umgekehrt kann eine Abnahme des Mastzellengehaltes der Haut der Ratte durch Behandlung mit Compound 48/80 herbeigeführt werden.

Wie bereits erwähnt, waren die Mastzellen des Gewebes von E h r l i c h (80) im Jahre 1877 entdeckt worden. Jedoch erst J o r p e s , H o l m g r e n und W i l a n d e r (172) konnten Genaueres über die Funktion dieser Zellen aussagen: sie konnten zeigen, daß die metachromatischen Granula in diesen Zellen aus Heparin bestehen. Sie faßten die Mastzellen, da sie sich in der

Hauptsache in Gefäßnähe befinden, als Heparinproduzenten auf, welche die Aufgabe haben, das Blut ungerinnbar zu halten. Andere Autoren dachten an entgiftende Funktionen, denn es konnte festgestellt werden, daß die Einreibung von verschiedenen toxisch wirkenden Substanzen eine Entleerung der Mastzellen des subcutanen Bindegewebes zur Folge hat. W i l a n d e r (347) beobachtete, daß sich die Mastzellen im Peptonschock entleeren.

T i s c h e n d o r f und H a r t m a n n (322) berichten über eine Hyperplasie der Gewebsmastzellen, verbunden mit einer lymphoiden Reticulose im Knochenmark, wobei eine Heparinämie festgestellt werden konnte (die Heparinbestimmung wurde nach der Methode von J a q u e s und A l l e n vorgenommen), eine Feststellung, die der Theorie von der Gewebsmastzelle als Heparinspeicher und evtl. Heparinbildner durchaus entspricht.

F r i c k (100) ist es in Versuchen sogar gelungen, durch künstliche Heparinzufuhr eine Neubildung von Mastzellen zu induzieren. Es wurden Mäusen 6 mg Heparin intraperitoneal injiziert und 50 Minuten bis zu 24 Stunden danach die Tötung durch Äther vorgenommen. Die Färbung des Gewebes nach Fixation mit Formol wurde mit Toluidinblaulösung 1:5000 durchgeführt. Dabei konnte festgestellt werden, daß undifferenzierte Histiocyten, welche im freien Mesenterium nur selten vorkommen, jedoch in der Nähe der Gefäße zahlreich anzutreffen sind, einen Teil des Heparins aufgenommen hatten und dieses in Körnerform gespeichert hielten. Dagegen konnte nicht beobachtet werden, daß auch Fibrocyten eine solche Umwandlung durchmachten. Dabei konnte gleichzeitig festgestellt werden, daß der Organismus keinesfalls unbeschränkt Heparin aufnehmen kann, vielmehr wird ein großer Teil des versuchsmäßig zugeführten Stoffes durch die Nieren wieder ausgeschieden. Die Frage, ob die Mastzelle auch der Bildungsort des Heparins ist, wird vom Verfasser als sehr wahrscheinlich angenommen, denn es konnte beobachtet werden, daß auch in Gewebekulturen eine Vermehrung von Mastzellen und damit auch eine Neubildung von Heparin vorkommt.

Da verschiedene Prozeduren, welche eine Zerstörung der Mastzellen bewirken, neben einer Freisetzung von Heparin auch eine Freisetzung von Histamin zur Folge haben, wurden die Mastzellen von R i l e y und W e s t (278) daraufhin untersucht. Die Mastzellen wurden mit

Toluidinbalu angefärbt, die Histaminkonzentration am Blutdruck der Katze oder am isolierten Meerschweinchenileum getestet. Die Entscheidung, ob die beobachtete Wirkung auf Histamin zurückzuführen sei, wurde unter Anwendung von Mepyramin als Antihistaminicum durchgeführt. Die Untersuchungen ergaben, daß zwischen dem Mastzellengehalt, der Heparin- sowie der Histaminkonzentration in den verschiedenen, Mastzellen enthaltenden Geweben, auffallende Beziehungen bestehen. So konnte zum Beispiel aus dem Leberparechym der Ratte, welches keine Mastzellen enthält, kein Histamin und auch kein Heparin extrahiert werden. Dagegen enthielt die Leberkapsel vom Rind eine sehr große Zahl von Mastzellen, und dementsprechend wurden auch Histaminkonzentrationen von 40,0 µg/g sowie ein Heparingehalt von 540 bis 830 mg Standard Heparin/kg festgestellt. Auch in der Pleura sind die Mastzellen sehr zahlreich vorhanden und entsprechend hoch ist auch der Histamingehalt, z.B. beim Ochsen 200 µg/g Gewebe.

Wie bereits oben erwähnt, nimmt der Gehalt des Gewebes an Mastzellen im alternden Gewebe zu und der Nachweis von Mastzellen gelingt überhaupt erst im späten Embryonalstadium. Mit zunehmender Anzahl der Mastzellen nimmt aber auch der Histamingehalt des Gewebes zu, so daß beim erwachsenen Tier, aber auch beim erwachsenen Menschen, die Histaminkonzentrationen im Gewebe 4 bis 8mal größer gefunden werden.

Eine weitere Stützung dieser Ansicht, daß die Gewebsmastzellen nicht nur Heparin, sondern auch Histamin enthalten, ist die Beobachtung, daß die Injektion von Histaminlockern bei der Ratte stets eine Zerstörung der Mastzellen zu Folge hat (278).

Weiter wurden von R i l e y (277) die Einwirkung von carcinogenen Substanzen auf den Histamingehalt der Haut der Maus studiert. Es wurden Albinomäuse wöchentlich einmal vom Nacken bis zum Schwanz mit einer 0,25%igen Lösung von Methylcholanthren in Aceton gepinselt. Eine Kontrollgruppe von Mäusen wurde in derselben Weise lediglich mit Aceton gepinselt. Nach 12 Wochen wurde bei den mit Methylcholanthren gepinselten Tiere eine Histaminkonzentration von 95 µg/g Gewebe und eine starke Vermehrung der Mastzellen festgestellt, während die Kontrollgruppe nur 45 µg/g Gewebe aufwies und die Mastzellen entsprechend weniger zahlreich vorgefunden wurden.

Auch beim Menschen konnten Beobachtungen über eine Vermehrung von Mastzellen in der Haut bei der Urticaria pigmentosa angestellt werden. Die gleichzeitige Bestimmung des Histamingehaltes ergab Werte von 50 µg/g Gewebe, während unmittelbar daneben normale Haut einen Histaminwert von nur 20 µg/g Gewebe zeigte und auch die Mastzellenzahl wesentlich geringer war.

R i l e y und W e s t (278) haben auch die Histaminlocker sowohl in vivo als auch in vitro getestet und fanden jedesmal, daß gleichzeitig mit einer Zerreißung der Gewebsmastzellen eine Abnahme des Histamingehaltes einhergeht. Diese Beobachtungen konnten sowohl durch intravenöse Zufuhr von Stilbamidin oder d-Tubocurarin bei der Ratte gemacht werden als auch durch Einwirkung wässriger Lösungen dieser Stoffe auf isolierte Gewebsstücke. Histologische Untersuchungen ergaben dann, daß mit steigender Freisetzung von Histamin auch eine zunehmende Zerstörung der Mastzellen einhergeht. Und so kommen die Autoren zum Schluß, "daß die Gewebsmastzellen den Schlüssel darstellen zu dem Problem der intrazellulären Lokalisierung eines Großteils des Histamins im Körper, und die Wahrscheinlichkeit ist groß, daß das Histamin tatsächlich innerhalb der Mastzellen selbst lokalisiert ist".

Die Mastocytome sind für diese Untersuchungen ein dankbares Objekt und es konnten gerade hier die höchsten bisher bekannten Histaminkonzentrationen im Gewebe festgestellt werden: 1290 µg/g Gewebe! Diese Mastocytome fanden sich insbesondere beim Hund, und der Histamingehalt ging der Mastzellenzahl so exakt parallel, daß die Auffindung von Metastasen mit der pharmakologischen Methode des Nachweises von Histamin genauso gut möglich war wie mit Hilfe der histologischen Untersuchung.

Die Antwort auf die Frage aber, ob sich das gesamte Histamin des Organismus in den Mastzellen findet, ist nicht entschieden. Selbst W e s t (342) gibt zu, daß eine solche Behauptung voreilig wäre. Allerdings ist es sicher, daß die Mastzelle sehr reich an Histamin (und Heparin) ist und daß vielfach der gesamte Histamingehalt eines Organes in den Mastzellen konzentriert ist.

Das Vorkommen von Histamin in den Mastzellen, welche gleichzeitig ja auch Heparin enthalten, ist von W e r l e und A m a n n (340)

zu einer Theorie der Bindung des basischen Histamins an die starke Säure Heparin benutzt worden. Bei in vitro-Versuchen ist dabei eine deutliche Abhängigkeit der Bindung dieser beiden Stoffe von der Wasserstoffionenkonzentration festgestellt worden, wobei die größte Affinität bei einem pH von 2,8 bestimmt wurde. Es wird von den Autoren angenommen, daß die Aminogruppe des Histamins, welche mit Ninhydrin reagieren kann, und die SO_3H-Gruppen des Heparins an dieser Bindung, die salzartigen Charakter hat, beteiligt sind. Das Molverhältnis zwischen Heparin und Histamin beträgt bei einem angenommenen Molekulargewicht des Heparins von 16000 1:29.

Eine sehr empfindliche Reaktion auf Histamin wurde von S c h a u e r und W e r l e (293) angegeben. Danach gibt Reineckesalzlösung $Co(NH_3)_2(CNS)_4NH_4$, beim Zusammenbringen mit 1 γ Histamindihydrochlorid bereits einen kristallinen Niederschlag. Es konnte nachgewiesen werden, daß weder Heparin, noch Serotonin, noch Protamin, noch Histidin, die ebenfalls in der Mastzelle vorhanden sind, mit Reineckesalz einen Niederschlag geben. Es wurde dann mit Hilfe der Diazo-Kupplungsreaktion das Histaminreineckat färberisch dargestellt: dabei färben sich die Mastzellgranula hellrot an.

Diese Art der ionalen Bindung des Histamins in der Mastzelle an großmolekulare Anionen vom Typ des Heparins wird auch von M c I n t i r e (242) agenommen. Er nimmt ferner an, daß das Histamin in der Mastzelle selbst gebildet und dann in bestimmten Zellorganellen gespeichert wird. Gehalten wird das Histamin innerhalb dieses Zellpartikels durch ionale Kräfte, aber auch vielleicht dadurch, daß dieser Zellteil von einer separaten Membran umgeben ist, die vom Histamin normalerweise nicht durchdrungen werden kann. Es kann allerdings auch ein aktiver, energieverbrauchender Prozeß sein, der nach Art der "Natrium-Pumpe" das Histamin innerhalb dieses bestimmten Zellteiles hält. Die Freisetzung des Histamins bei den verschiedensten Anlässen unter den verschiedensten Behandlungsmethoden geht dann infolge einer Änderung in dem physikalischen oder physikalisch-chemischen Zustand dieses Zellteiles, aber auch der ganzen Zelle vor sich. Dabei erscheint dem Autor die Änderung der Membranpermeabilität der wahrscheinlichste Mechanismus für die Freisetzung des Histamins zu sein. Auch die Hemmung eines aktiven Prozesses kommt in Frage, kann doch zum Beispiel durch Sauerstoffentzug oder durch Cyanid oder Jodoacetat die Wirkung des Histaminlockers

Compound 48/80 intensiv verstärkt werden. Ein Verdrängungsmechanismus kann nur für solche Histaminlocker als Erklärung der Histaminfreisetzung in Frage kommen, wenn der Freisetzer eine stärkere aber gleich gerichtete Ladung hat wie das Histamin selbst, dagegen versagt diese Theorie bei ungeladenen oder gar entgegengesetzt geladenen Molekülen. Auch ist damit nicht die Tatsache zu erklären, daß z.B. 1 Molekül Compound 48/80 ca. 10 Moleküle Histamin freizusetzen vermag.

Da nun einerseits die Gewebsmastzellen die Träger zumindest eines großen Teiles des Histamins im Organismus sind (wenn nicht sogar das ganze Histamin hier konzentriert ist), und da andererseits die Blutmastzellen in vieler Hinsicht den Gewebsmastzellen ähnlich sind, wurde von C o d e und M i t c h e l l (61) die Frage untersucht, ob sich eine Relation zwischen der Zahl der Basophilen im strömenden Blut und der Histaminkonzentration finden läßt. Es wurden Beobachtungen an Hunden, Meerschweinchen sowie am gesunden Menschen angestellt. Die Histaminkonzentrationen wurden nach der Methode B a r s o u m und G a d d u m bestimmt. Die Untersuchungen ergaben, daß beim Menschen das Bluthistamin praktisch ausschließlich in den Eosinophilen sowie den Basophilen enthalten ist, daß aber auf die Basophilen nur ungefähr die Hälfte bis ein Drittel des in den Eosinophilen enthaltenen Histamins entfällt. Dagegen sind beim Hund die Eosinophilen die hauptsächlichsten Träger des im Blut enthaltenen Histamins. Beim Meerschweinchen lassen sich nicht so leicht Beziehungen finden: sowohl die Eosinophilen als auch die Basophilen enthalten zeitweise Histamin, jedoch schwanken die Werte dauernd.

Die Beziehungen der basophilen Leukocyten zum Heparingehalt des Blutes untersuchte T a u b e r t (319). Auch hier war der Leitgedanke der Untersuchungen insbesondere die morphologische Ähnlichkeit der Granula beider Zelltypen. Die Meinungen waren bisher hierüber geteilt. K o l l e r und F r i t s c h y (188) hatten eine direkte Beziehung zwischen der Zahl der Basophilen und dem Heparin-antithrombingehalt des Plasmas abgelehnt. Dagegen waren L a v e s und T h o m a (205) der Meinung, daß ein Polyschwefelsäureester einer polymeren Mucoitinschwefelsäure in den Granula der Blutmastzellen enthalten sei. Dabei könnte es sich um einen die Blutgerinnung hemmenden Stoff vom Typ des Heparins handeln. T a u b e r t (319) isolierte zunächst den leukocytären Anteil des Blutes und

färbte dann mit Toluidinblau, wobei die Granula der Basophilen metachromatisch rot erscheinen. Hierauf wurde bei anderen ungefärbten Leukocytenextrakten versucht, den Inhalt der Granula zu extrahieren (vermittels destilliertem Wasser sowie Natriumbicarbonatlösung), und die nach Zentrifugierung klar überstehende Lösung unter Zugabe von Toluidinblau auf das Vorhandensein von Heparin geprüft. Diese Reaktion des Toluidinblaus mit Heparin war bereits von J o r p e s , H o l m g r e n und W i l a n d e r (172) untersucht und für sehr empfindlich befunden worden, können doch schon 3 γ Heparin/ml Wasser eine 0,01‰-Toluidinblaulösung deutlich violett färben. Dabei findet eine völlige Ausfällung des Heparins aus der Lösung statt. Nach erfolgter Extraktion der Granula wurde zur Kontrolle noch ein Ausstrichpräparat mit Toluidinblaufärbung angefertigt, hierbei konnten keine Granula mehr festgestellt werden. Es hatte sich also das Heparin bzw. eine Substanz, die sich wie Heparin verhält, in der extrahierten Flüssigkeit angesammelt. Es konnte dabei festgestellt werden, daß zwischen der Intensität der metachromatischen Färbung und der Zahl der Basophilen eine direkte Beziehung besteht. "Auf Grund der gewonnenen Ergebnisse ist es mehr als wahrscheinlich, daß die basophilen Granula der Leukocyten wie die Granula der Gewebsmastzellen Heparin enthalten" (319). Daß man die Basophilen des strömenden Blutes mit dem Histamin- bzw. Heparingehalt des Blutes in Zusammenhang gebracht hatte, ist nicht verwunderlich, hatte doch bereits B u r k l (44) darauf hingewiesen, daß die Zahl der Blutmastzellen und die der Gewebsmastzellen in umgekehrtem Verhältnis zueinander stehen. B u r k l nahm deshalb an, daß hier ein funktioneller Zusammenhang bestehen müsse.

Bisher war von den Mastzellen meist nur die Rede als von Speicherstätten für Histamin sowie Heparin. Dagegen vermutet z.B. A n t a l ó c z y (6), daß den Mastzellen vielleicht außer dieser Funktion der Speicherung auch die Aufgabe obliegt, diese Substanzen zu synthetisieren.

Für die Synthese des Heparins in den Mastzellen gibt es mehrere Theorien. So nehmen H i s s a r d , M o n c o u r i e r und J a q u e t (147) an, daß das Heparin aus der Hyaluronsäure des Bindegewebes abstamme, dabei könnte die Umwandlung der Hyaluronsäure in das Heparin nicht nur intrazellulär, sondern auch extrazellulär erfolgen. Dagegen wird nach B u r k l (44) der Aufbau

des Heparins in der Mastzelle durch Bausteine bewirkt, welche auf dem Blutweg an die Zelle herangebracht werden. Bereits erwähnt wurde auch die Ansicht von F r i c k (100), wonach eine Bildung von Heparin durch die Mastzelle wahrscheinlich gemacht wird. Denn es konnte in Gewebekulturen eine Vermehrung von Mastzellen unter gleichzeitiger Vermehrung der in den Mastzellen befindlichen Granula beobachtet werden.

Der Mastzelle kommt nach der Ansicht von A s b o e - H a n s e n (11) eine weitere wichtige Funktion zu. "Allem Anschein nach wird die Hyaluronsäure durch die E h r l i c h 'schen Mastzellen gebildet, deren Granula sich unter allen Umständen wie Hyaluronsäure anfärben; diese Zellen werden überall dort angetroffen, wo auch Hyaluronsäure gefunden wird". So hätte die Mastzelle die wichtige Aufgabe, für die homogene Grundsubstanz den wichtigen Bestandteil Hyaluronsäure zu liefern. Die Hyaluronsäure hat auf die Viskosität der Grundsubstanz großen Einfluß, ferner bedingt sie die Permeabilität des Bindegewebes. Da nun zwischen Heparin und Hyaluronsäure chemisch weitgehende Ähnlichkeit besteht (44), wäre die Möglichkeit, daß beide Substanzen aus den gleichen Bausteinen in der Mastzelle entstehen und je nach Bedarf eine Umwandlung der einen Substanz in die andere vonstatten geht, durchaus denkbar. A s b o e - H a n s e n (11) stellte fest, daß während der Behandlung rheumatischer Erkrankungen mit ACTH im Hautbindegewebe die Zahl der Mastzellen abnahm und gleichzeitig auch der Hyaluronsäuregehalt sich verminderte. Parallel zu der Verminderung der Mastzellen treten auch Dege eationserscheinungen an den übrigbleibenden Mastzellen auf.

Nach P e r l i c k (269) ist beim Myxödem sowie bei Thyreotoxikosen eine parallel laufende Veränderung der Zahl der Mastzellen sowie des Gehaltes der Haut an Hyaluronsäure feststellbar. So wird beim Myxödem eine Vermehrung beider Werte gesehen, und umgekehrt bei Überfunktionszuständen der Schilddrüse eine Verminderung. Auch nach Cortison ist eine Verminderung von Mastzellen sowohl als auch eine Abnahme des Hyaluronsäuregehaltes im Herzmuskel feststellbar. In diesem Zusammenhang ist die Ansicht von B u r k l (44) von Interesse, daß die Mastzelle in der Lage ist, das System Hyaluronsäure-Hyaluronidase durch Abgabe von Heparin zu steuern.

Heparin wäre dann für die Hemmung der Hyaluronidaseaktivität verantwortlich.

Die Steuerung der Mastzelle selbst wird aber nach Ansicht von D e g o s und C o t t e n o t (70) durch die Nebennieren verursacht. Wurden bei Versuchstieren die Nebennierenrinden beidseitig entfernt, dann konnte ein Schwund der Granula der Mastzellen beobachtet werden. Zu gleicher Zeit können im Urin größere Mengen Heparin mit der Toluidinblaureaktion nachgewiesen werden. Daraus schließen die Autoren, daß die Nebennierenrinde einen Einfluß ausübt auf die Speicherung des Heparins in den Mastzellen.

Es wurde bereits oben erwähnt, daß in den Mastzellen auch Serotonin enthalten ist. Dies wurde insbesondere für die Mastzelle der Ratte festgestellt, und es ist verständlich, daß eine Substanz wie Compound 48/80, die eine Zerreißung der Mastzellen verursachen kann, auch gleichzeitig Serotonin freizusetzen vermag (23, 154). Auch nach S c h a u e r und W e r l e (293) ist in den Mastzellen neben Heparin und Histamin auch Serotonin enthalten.

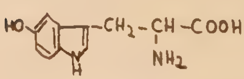
Ein Einfluß des Cortisons auf die Gewebsmastzelle wird auch von T a u b e r t (319a) angenommen. Danach kommt es während der intensiven Behandlung mit Cortison zu einem Schwund bzw. einer Hemmung der Gewebsmastzellen. Gleichzeitig wird auch die Produktion des Heparins gehemmt.

Eine sehr interessante Erscheinung und eine gute Stütze für die Ansicht, daß die Mastzelle Heparin enthält, sind die sehr seltenen Mastzellentumoren insbesondere beim Hund. Nach Untersuchungen von C a s s , H e a d , R i l e y , S t r o u d und W e s t (54) konnte hier Heparin in Mengen von 4 IE/g Gewebe gefunden werden, also eine sehr hohe Konzentration, wenn man bedenkt, daß von B u r s t e i n (47) Normalwerte im Blut von 5 bis 20 IE/100 ml Blut angegeben werden. Die Heparinbestimmungen wurden nach der Methode von A d a m s und S m i t h durchgeführt. Dabei konnte histologisch eine enge Korrelation zwischen dem Heparingehalt und der Anzahl der sich mit Toluidinblau metachromatisch anfärbenden Mastzellen beobachtet werden.

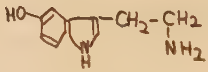
XII. Kapitel - Serotonin

A. Pharmakologie

Das Serotonin ist ein 5-Hydroxytryptamin und gehört nach Definition von G u g g e n h e i m (122) zu den biogenen Aminen. Es entsteht durch Decarboxylierung aus der entsprechenden Aminosäure, dem 5-Hydroxytryptophan:



5-Hydroxytryptophan



5-Hydroxytryptamin (Serotonin)

Diese Decarboxylierung des 5-Hydroxytryptophans in das Serotonin wird durch ein Ferment katalysiert, eine Decarboxylase; da einmal die wirksamste Aminosäuredecarboxylase die Dopadecarboxylase ist, und da ferner sämtliche Organe, welche Dopadecarboxylase enthalten, auch das 5-Hydroxytryptophan decarboxylieren können, wird angenommen, daß die Dopadecarboxylase mit dieser 5-Hydroxytryptophandecarboxylase identisch ist. Pyridoxal-6-Phosphat kann ebenfalls diese Decarboxylierung katalysieren: werden Hühner Vitamin B_6-arm ernährt, resultiert eine Abnahme des Serotoningehaltes in den verschiedenen Organen (154).

Serotonin, welches identisch ist mit dem Enteramin, kommt in den Blutplättchen, im Zentralnervensystem (z.B. Gehirn usw.), ferner in den Zellen des enterochromaffinen Gewebes vor. Auch die Mastzellen enthalten neben Heparin und Histamin auch Serotonin, weshalb einige Histaminlocker, wie zum Beispiel Compound 48/80, bei der Ratte aus der Haut und der Muskulatur neben Histamin auch Serotonin freisetzen (29, 126).

Im Gehirngewebe findet sich Serotonin normalerweise in einer gebundenen Form, dadurch ist es vor dem Abbau durch die Monoaminoxydase geschützt. Hohe Konzentrationen werden im Hirnstamm gefunden, insbesondere im Hypothalamus. Die Konzentration in der Gehirnrinde ist recht gering; das Kleinhirn ist frei von Serotonin (308). Die peripheren Nerven enthalten ebenfalls kein Serotonin (154).

Als Quelle für das im Blut und in den verschiedenen Organen vorkommende Serotonin kommt in der Hauptsache der Darm in Betracht. Überproduktion führt zu dem Cassidy-Scholte-Syndrom. Dieses auch metastasierendes Dünndarmkarzinoid genannte Krankheitsbild ist durch persistierende Durchfälle, den "flush" und endokarditische Veränderungen gekennzeichnet, wobei sich alle diese Symptome pathophysiologisch gut als Folge einer vermehrten Produktion von Serotonin durch die metastasierenden Karzinoidzellen herleiten lassen. Diese Karzinoidzellen stammen nach E r s p a m e r (87) von enterochromaffinen Zellen ab, die ja auch normalerweise Serotonin enthalten.

Bereits oben wurde erwähnt, daß infolge des gemeinsamen Vorkommens von Serotonin mit Histamin und Heparin in den Mastzellen alle Maßnahmen, welche geeignet sind, eine Zerstörung der Mastzellen herbeizuführen, auch eine Freisetzung von Serotonin bewirken. (123, 154). Dieses gilt vor allem für die Histaminlocker wie Compound 48/80, ebenso für den anaphylaktischen Schock und verwandte Zustände. Denn auch hier kommt es zu einer Ruptur der Mastzellen im Gewebe, und die Folge davon ist die Freisetzung der darin enthaltenen Wirkstoffe. Auch die Thrombocyten geben bei der Antigen-Antikörperreaktion neben Histamin auch ihr Serotonin ab. Da die Antihistaminica zwar gegen Histamin sehr wirksam sind, dagegen im anaphylaktischen Schock mehr oder weniger versagen, könnte diese differente Wirkung der Antihistaminica zu einer Ansicht darüber führen, welche Rolle das Serotonin bei der Antigen-Antikörper-Reaktion spielt, bzw. ob es überhaupt eine Rolle spielt. So reagiert die Ratte auf Serotonin viel intensiver als auf Histamin mit einem Pfotenödem. Ferner kontrahiert sich der Uterus der Ratte nicht auf Histamin (zum Unterschied gegenüber allen anderen Tierarten), dagegen bei der Antigen-Antikörper-Reaktion und nach Serotonin. Die Meerschweinchenlunge zum Beispiel enthält viel Histamin, dagegen fast kein Serotonin. Antihistaminica schützen dieses Tier daher auch ausgezeichnet gegenüber dem anaphylaktischen Schock. Die Mäuselunge dagegen enthält wenig Histamin und viel Serotonin und Antihistaminica sind bei diesen Tieren auch nicht in der Lage, den anaphylaktischen Schock zu verhindern. Hier sind vielmehr Sympathicolytica wirksam, welche die Wirkungen des Serotonins auf die glatte Muskulatur blockieren können (154).

Diese Beobachtungen können als Grundlage für die Theorie dienen,

Serotonin als weiteren Faktor bei der Entstehung der verschiedenen Antigen-Antikörper-Reaktionen anzusehen. Es könnte diese Theorie zur Erklärung dafür dienen, daß Antihistaminica oft die allergischen Symptome lediglich abschwächen, aber nicht völlig blockieren können, und warum sie bei manchen pathologischen Zuständen wie zum Beispiel beim Asthma bronchiale völlig versagen.

Eine Freisetzung des Serotonins erfolgt auch durch Reserpin, insbesondere im Gehirn. Dieser Freisetzungsvorgang geht nach Brodie und Shore (31) so vor sich, daß Reserpin imstande ist, die Organe bzw. Zellen so zu schwächen, daß sie ihre Fähigkeit verlieren, das Serotonin festzuhalten. Das durch die Decarboxylasen hergestellte Serotonin verbleibt daher, anstatt gespeichert zu werden, in pharmakologisch aktiver Form und verfällt sofort dem Abbau. Da dann die Neubildung dieses biogenen Amins auf die Dauer mit dem rapiden Abbau nicht mehr Schritt halten kann, resultiert in der Bilanz eine Entleerung der Speicherungsorte an Serotonin. Es wird demnach sogar angenommen (39), daß die Wirkungen des Reserpins auf das Konto von Serotonin kommen, was bedeuten würde, daß sich der Einfluß dieses Amins unter anderem auf das Wachzentrum im Gehirn, auf die Temperaturregulation, die Regulierung des Blutdrucks und noch anderer autonomer Funktionen erstreckt. Es wird ferner angenommen, daß Serotonin der chemische Überträgerstoff der Nervenimpulse auf die Zentren des parasympathischen Nervensystems ist.

Auch Holtz u.a. (157) bestätigen die Meinung von Brodie und Shore über die Wirkung des Reserpins auf die Freisetzung des Serotonins. Da angenommen werden kann, daß das durch die Wirkung des Reserpins freigesetzte Serotonin rasch durch die Monoaminoxydase abgebaut wird, wurde versucht, dieses Ferment zu blockieren und dann die Wirkung des sich anhäufenden Amins zu beobachten. Für diese Blockierungsversuche wurde Iproniazid (= Marsilid; Isopropylisonicotinsäurehydrazid) in Dosen von 100 mg/kg bei weißen Mäusen verwendet. Wenn nun einerseits die Wirkung des Reserpins auf einer Freisetzung von Serotonin insbesondere im Gehirn beruht, andererseits eine Blockierung des normalerweise sehr rapiden Abbaues, der eine Serotoninverarmung zur Folge haben muß, eine Anreicherung des Amins erwarten ließe, kann man nun an einer quantitativ faßbaren Wirkung des Reserpins die Wirkung der Serotoninblockierung beobachten. Dieses ist in der Beobachtung gegeben, daß Reserpin imstande

ist, die Evipannarkose zu beeinflussen. Es wurde jeweils 75 mg/kg Evipan-Natrium intraperitoneal injiziert. Dabei ergab sich, daß das zeitliche Intervall zwischen der Iproniazidgabe und der Evipangabe von ausschlaggebender Bedeutung für die Wirkungsweise ist. Wird das Iproniazid 3 Stunden vor der Evipangabe verabfolgt, dann kommt es zu einer deutlichen Verlängerung der Narkosedauer auf mehr als das Doppelte der ursprünglichen Zeit. Wird dagegen die gleiche Dosis Iproniazid 22 bis 44 Stunden vor Evipan injiziert, dann resultiert eine Verkürzung der Narkosedauer auf mehr als die Hälfte der ursprünglichen Zeit. Somit besitzt das Iproniazid zwei verschiedene Wirkungskomponenten, von denen die eine, die narkoseverlängernde, auf eine Hemmung des inaktivierenden Abbaus des Evipans, die narkoseverkürzende dagegen auf eine Hemmung der Monoaminoxydase zurückgeführt wird (157). Eine etwas andere Interpretation der blockierenden Wirkung des Iproniazids auf die Monoaminoxydase geben Z b i n d e n und S t u d e r (352). Das Serotonin wird zwar nach Ansicht dieser Autoren vom Reserpin freigesetzt und der Abbau durch die Monoaminoxydase durch Iproniazid zwar blockiert, jedoch findet keine Überschwemmung der Gewebe mit dem Amin statt, sondern es wird von den Speicherzellen verstärkt festgehalten, damit keine schädlichen Blutkonzentrationen auftreten können.

Weitere Beweise für die Theorie, daß die Wirkung des Reserpins über eine Freisetzung von Serotonin und dadurch über eine Verarmung an diesem Amin im Gehirn geht, wurden durch den Nachweis erbracht, daß durch die Einwirkung des Reserpins auch eine Verminderung von Adrenalin und Noradrenalin im Gehirn, Herzmuskel und in den Nebennieren auftritt. Genau so wie die Serotoninverarmung tritt auch die Adrenalin- und Noradrenalinverarmung nur sehr langsam ein und hält lange an. So scheint also eine "funktionelle Inaktivierung des Sympathicus" (194) die hauptsächliche Wirkung des Reserpins zu sein.

S h o r e u.a. (308) fassen die pharmakologische Wirkung des Reserpins in Beziehung auf das Serotonin folgendermaßen zusammen: "... es scheint, daß die Hauptwirkung der Rauwolfia-Alkaloide darin besteht, die Speicherkraft der Serotonin-Depots im Organismus zu schwächen. Als Folge davon wird Serotonin an verschiedenen Stellen einschließlich des Gehirns freigesetzt und durch die Wirkung der Monoaminoxydase abgebaut. Die weitergehende Serotoninsynthese bietet dann eine andauernd niedrige Konzentration dem Gehirn an und

dieses freie Serotonin ist es, welches die Wirkung des Reserpins ausmacht". Mit anderen Worten: es resultiert eine niedrige Serotoninkonzentration. Die erregende Wirkung des Serotonins auf das Gehirn wird vermindert: wie bereits erwähnt, ist nach B r o d i e und S h o r e (39) das Serotonin verantwortlich für den Tonus des Wachzentrums, der Temperatur- und Blutdruckregulation usw. im Zwischenhirn.

Nach H a a s (126) kann das Serotonin vielleicht eine Rolle bei der Genese der Entzündung spielen, wobei insbesondere die permabilitätssteigernde Wirkung im Hinblick auf die Exsudation von Bedeutung wäre. Auch nach S t u d e r und R e b e r (318) ist eine Beteiligung von Serotonin bei gewissen Entzündungsformen wahrscheinlich, wobei diese Annahme von der Beobachtung ausging, daß subcutane Injektionen von Serotonin insbesondere bei Ratten ein Ödem hervorrief, dessen Ausmaß durch Wägung der Pfote bestimmt wird. Es konnte hierbei auch gleichzeitig festgestellt werden, welche Substanzen besonders zur Hemmung dieses Ödems geeignet erscheinen: am besten wirksam ist Aminopyrin; Natriumsalicylat und Phenylbutazon sind weniger wirksam und am schlechtesten wirkt Cortison. So kann das lokalisierte Serotoninödem an der Rattenpfote durch Vorbehandlung mit antiphlogistischen Substanzen reduziert werden. Es sagt dies jedoch nichts über die eventuelle Mitwirkung des Serotonins bei den Vorgängen der Entzündung aus.

Über die Widerstandsfähigkeit von 5-Hydroxytryptamin im Vergleich zu Adrenalin und Noradrenalin gegenüber verschiedenen physikalischen und chemischen Einwirkungen wurden von J o y c e (173) Untersuchungen angestellt. Es wurde gefunden, daß Adrenalin und Noradrenalin in 50 bis 200fachen Konzentrationen gegenüber 5-Hydroxytryptamin durch einfaches Stehenlassen bei einem pH 11 für 30 Minunten völlig inaktiviert werden. Erhitzen auf 98°C bei pH 7,8 für 5 Minuten ist genauso wirkungsvoll. Jedoch wurde die Aktivität des Serotonins durch alle diese Behandlungen in keiner Weise verändert. Das Konzentrationsverhältnis von 1:50 bis 1:200 wurde deshalb gewählt, weil ähnliche Verhältniszahlen im Gehirn der Wirbeltiere vorkommen.

Als Abbauprodukt erscheint 5-Hydroxyindolylessigsäure im Harn. Der Abbau wird, wie oben bereits geschildert, durch das Ferment Aminoxydase katalysiert; durch eine Bindung noch unbekannter Natur an das

Gewebe wird das Serotonin vor zu intensivem Abbau durch das Ferment geschützt.

Die Wirkung des Serotonins auf den glatten Muskel kann durch Lysergsäurediäthylamid, wobei bereits extrem niedrige Konzentrationen dieser Substanz wirkungsvoll sind, blockiert werden (308), ferner kann die bronchokonstriktorische Wirkung des Serotonins durch Adrenalin, aber auch durch die Sympathicolytica Hydroergotamin und Regitin antagonistsch beeinflußt werden. Unwirksam dagegen sind die Antihistaminica (154).

Die Wirkung verschiedener Antihistaminica auf den isolierten, durch Serotonin kontrahierten Uterus der Ratte wurde auch von D o e p f n e r und C e r l e t t i (71) untersucht. Danach ist lediglich Atosil imstande, diese Kontraktionswirkung in einer dem Lysergsäurediäthylamid ähnlichen Stärke zu hemmen. Geringeren Effekt zeigten Megaphen, ferner zwei Pipridinderivate, das Thenaldin und das 4-N-Benzylanilino-1-methyl-piperidin. Alle anderen Antihistaminica haben dem Serotonin gegenüber keine antagonistische Wirkung. Die Untersuchungen wurden auch auf das Ganztier ausgedehnt, und am Serotoninödem der Rattenpfote konnten die am isolierten Organ erhobenen Befunde in qualitativer Hinsicht bestätigt werden. Jedoch ist die Wirkung der Antihistaminica mengenmäßig viel geringer als die der spezifischen Hemmsubstanz (Lysergsäurediäthylamid). Weiter wurden Versuche an Katzen und Meerschweinchen über die Hemmungswirkung von verschiedenen Antihistaminica auf die bronchokonstriktorische Wirkung des Serotonins angestellt, wobei die Messung des Atemvolumens als ein Maß für den Grad der Bronchokonstriktion diente. Insbesondere zeigte Sandosten (1-Methyl-4-amino-N'-(2'-thenyl)-piperidin-Tartrat) eine spezifische, allerdings geringe antagonistische Wirkung. Atropin hat eine qualitativ wie auch quantitativ ähnliche Wirkung wie Sandosten, andererseits besitzt Sandosten selbst auch eine gewisse anticholinergische Komponente und diese ähnliche Wirkung der beiden Substanzen auf das Serotonin ist deshalb von Bedeutung, weil sich auch in den Versuchen am Serotoninödem der Rattenpfote gerade diejenigen Antihistaminica als besonders wirkungsvoll gezeigt hatten, welche gleichzeitig anticholinergische Eigenschaften zeigten.

Daß dem Serotonin, ähnlich wie dem Histamin, eine ausgeprägte för-

dernde Wirkung auf die Kapillarpermeabilität zukommt, wurde bereits erwähnt. Die Gefäßdurchlässigkeit wird erhöht, Ödeme treten auf (ausgenützt beim experimentellen lokalisierten Serotoninödem - siehe oben).

Die Wirkung des Serotonins auf die Gefäße ist nicht einheitlich, sie hängt von dem Tonisierungszustand ab, in dem sich die Gefäße gerade befinden. Ist ein "normaler" Gefäßtonus vorhanden, kann Serotonin infolge seiner kapillarerweiternden Eigenschaft blutdrucksenkend wirken. Dagegen wird der Widerstand im kleinen Kreislauf erhöht (154). Auf die Venen wirkt es stets verengernd. Diese Eigenschaft zusammen mit der Erweiterung der Kapillaren sind die Ursache für den "flush", jenes anfallsweise Rotwerden des Kopfes und Halses, welches ein typisches Symptom des metastasierenden Dünndarmkarzinoids darstellt.

Eine der wichtigsten und zugleich auffallendsten Eigenschaften des Serotonins ist seine ausgesprochene, intensive Kontraktionswirkung auf den glatten Muskel (39). Besonders auffallend ist diese Wirkung auf den Uterus der Ratte, der gegenüber Histamin unempfindlich ist, dagegen auf Serotonin sofort mit Kontraktion antwortet (154). Da eine ähnlich starke Kontraktion dieses Organes auch im anaphylaktischen Schock zu beobachten ist, wurde diese Beobachtung unter anderem als Beweis dafür angesehen, daß Histamin allein nicht für die Symptomatik des anaphylaktischen Schockes verantwortlich ist (154). Auch die Wirkung auf die glatte Muskulatur der Bronchien wurde bereits erwähnt, sie ist sehr intensiv und anhaltend.

Da Reserpin bei Kaninchen in Dosen von 10 mg/kg subcutan nach 2 bis 3 Stunden zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels führt, wurde von H o l t z (158) untersucht, ob auch 5-Oxytryptophan, die unmittelbare Vorstufe zu Serotonin, die gleiche Wirkung hat. Dieses konnte festgestellt werden. Serotonin selbst bewirkt schon bei "relativ niedriger Dosierung" einen Anstieg des Blutzuckers, wenn es intracisternal injiziert wird.

Eine Wirkung des Serotonins auf die korpuskulären Bestandteile des Blutes ist nach H a a s (126) nicht festzustellen, desgleichen fehlt eine Einwirkung auf die Fibroblasten. Da nun gerade die Leukocyten sowohl als auch die Fibroblasten eine entscheidende Rolle bei dem Vorgang der Entzündung spielen, scheint also von dieser Seite

aus eine ursächliche Beteiligung des Serotonins am Entzündungsprozeß nicht wahrscheinlich zu sein.

B. Wirkungen des Serotonins auf das Histamin

Es liegen Beobachtungen von F e l d b e r g und S m i t h (95) darüber vor, daß 5-Hydroxytryptamin imstande ist, Histamin freizusetzen. Dieses Freiwerden von Histamin könnte nach H o l t z (154) die Ursache für die Kapillarerweiterung sein, die besonders deutlich beim "flush" auftritt.

Auch S o e h r i n g und F r a h m (312) führen neben anderen Substanzen auch das Serotonin als einen histaminfreisetzenden Stoff an.

C. Wirkungen des Serotonins auf Adrenalin bzw. Noradrenalin

Daß Serotonin zu einer Verarmung der Nebennieren an Adrenalin führen kann, wurde von H o l t z , B a l z e r und W e s t e r m a n n (157) beobachtet. Das Serotonin wurde intracisternal gegeben. Die gleiche Wirkung zeigte auch das 5-Oxytryptophan. Dabei war es gleichgültig, ob das Versuchstier, es wurden Kaninchen verwendet, vorher mit Iproniazid behandelt worden war oder nicht.

Bei Verwendung von Ratten allerdings waren die Versuchsergebnisse etwas anders: hier konnte eine Abnahme bzw. Freisetzung von Adrenalin aus dem Nebennierenmark durch Injektion von 5-Oxytryptophan nur dann erzielt werden, wenn die Tiere mit Iproniazid vorbehandelt worden waren und hohe Dosen 5-Oxytryptophan verwendet wurden (25 bis 50 mg/kg Körpergewicht intravenös).

XIII. Kapitel - Reserpin

A. Pharmakologie

Reserpin ist ein Alkaloid aus Rauwolfia serpentina. Es ist chemisch ein Trimethoxybenzoesäure-reserp-säuremethylester. Die Wirkung des Reserpins tritt immer nach einer charakteristischen Latenzzeit von einer bis zu mehreren Stunden sein, die Wirkung ist anhaltend. Auch hohe Dosierung erzeugt bei ausgesprochener Sedierung keine narkoseartigen Zustände. Ein Excitationsstadium fehlt, im Gegensatz zu z.B. Barbituratnarkose. Es besitzt eine geringe toxische Wirkung und die therapeutische Breite ist relativ groß.

Reserpin erzeugt in geeigneten Dosen am Tier ein charakteristisches Syndrom: die Pupillen sind verengt, die Nickhaut ist erschlafft, die Augenlider herabgesunken, die Herzfrequenz ist verlangsamt, desgleichen die Atmung. Der Bewegungsantrieb ist erloschen, die Affekte sind gedämpft. Alle diese Symptome sind ähnlich denen, welche auch durch elektrische Reizung bestimmter Stellen im Hypothalamus hervorgerufen werden können, so daß der Eindruck entsteht, daß Reserpin in der Hauptsache im Hypothalamus angreift. Dabei bleibt das Bewußtsein immer erhalten.

Ferner hat Reserpin eine Wirkung auf die Regulationszentren für den Kreislauf bzw. den Blutdruck: es wird eine Hemmung der Regulatoren, welche eine Steigerung des Blutdruckes veranlassen, herbeigeführt. Es entsteht eine Minderung des Gefäßtonus in der Peripherie und der arterielle Blutdruck sinkt ab. Es konnte nachgewiesen werden, daß diese Kreislaufumstellung nicht durch eine Stimulierung parasympathischer, sondern durch eine Hemmung sympathischer Zentren hervorgerufen wird.

Auch B r o d i e und S h o r e (39) konnten bei einer Dosierung von 1 bis 5 mg/kg Körpergewicht folgende Wirkungen des Reserpins bei Kaninchen, Hunden oder Mäusen beobachten: die Tiere waren stark sediert, die motorische Aktivität war hochgradig herabgesetzt, die Atmung nahm hinsichtlich Tiefe und Zahl ab, die Wirkung von Hypnotica wurde verstärkt, der arterielle Blutdruck war vermindert, die Herzfrequenz verlangsamt, die Körpertemperatur war erniedrigt, eine

Miosis sowie Ptosis konnte festgestellt werden, die Nickhaut erschlaffte, verstärkter Tränen- sowie Speichelfluß wurde beobachtet. Eine vermehrte Motilität des Gastrointestinaltraktes trat auf. Die Wirkungsdauer des Reserpins in den von den Autoren angegebenen Dosierungen beträgt bis 48 Stunden.

Über die Wirkung des Reserpins auf die Pupille hat B e i n (21) am Hund Versuche angestellt. Danach wird eine Miosis als am stärksten ausgeprägtes und am längsten anhaltendes Symptom festgestellt, welches sich bereits nach Dosen von 0,01 mg/kg Körpergewicht, und zwar oral gegeben, einstellt. Auch M u s c h o l l und V o g t (256) beobachteten diese Miosis mit Ptosis sowie Erschlaffung der Nickhaut und führten diese Erscheinungen auf eine Reduktion des sympathischen Tonus in den sympathischen Zentren des Stammhirnes zurück.

Auch die Sedation tritt bei verhältnismäßig geringen Dosen ein. So konnte diese bei Hunden sowie Affen bereits mit oral gegebenen Dosen von 0,025 mg/kg Körpergewicht erreicht werden, wobei eine Änderung des Blutdruckes noch nicht feststellbar war (271).

Bei Kaninchen wirkt Reserpin im Sinne eines Blutzuckeranstieges. Dieser tritt ungefähr 2 bis 3 Stunden nach Zufuhr der Substanz auf, wobei eine Abhängigkeit der Höhe des Blutzuckerspiegels von der Dosis nicht festzustellen ist (158).

Die Hauptwirkung des Reserpins im Organismus besteht darin, die Kraft der Zellen bzw. Gewebe, biogene Amine zu speichern und zurückzuhalten, zu schwächen. Deshalb werden dann diese pharmakologisch aktiven Stoffe freigesetzt. Im Gehirn wird insbesondere Serotonin sowie "Sympathin" (welches nach V o g t (329) ein Gemisch von hauptsächlich Noradrenalin mit wenig Adrenalin darstellt) freigesetzt, während im Nebennierenmark hauptsächlich Adrenalin freigesetzt wird. Das Gehirn verarmt an Serotonin: dieses Amin wird jedoch nicht durch die Körpersäfte abtransportiert, sondern gleich durch die Monoaminoxydase oxydativ desaminiert. Wirt die Monoaminoxydase durch Iproniazid blockiert, bleibt diese Verarmung aus.

Über die Kreislaufwirkung des Reserpins hat B e i n (21) Untersuchungen angestellt, um zu differenzieren, ob die Herabsetzung des Blutdruckes durch periphere Gefäßerweiterung hervorgerufen wird, durch Ver-

kleinerung der zirkulierenden Blutmenge oder vielmehr durch Verminderung der Herzleistung. Auch eine Verbindung mehrerer Faktoren käme in Frage. So konnte beobachtet werden, daß Blutdrucksteigerungen, welche durch vorherige Gabe von Adrenalin oder Noradrenalin erzeugt wurden, durch Reserpin nicht nur nicht gehemmt, sondern intensiv verstärkt werden. Somit ist nach Ansicht des Autors eine sympathicolytische periphere Wirkung des Reserpins auszuschließen. Die Frage, ob eine Blockierung sympathischer Synapsen die Ursache wäre, wurde durch Teste am Ganglion cervicale craniale der Katze mit der Nickhaut als Erfolgsorgan untersucht. Auch hohe Dosen von Reserpin (2 mg/kg Körpergewicht intravenös) konnten die synaptische Übertragung von Reizen nicht beeinflussen. Auch wird im Gegensatz zu typischen Ganglienblockern, wie zum Beispiel dem Pendiomid, die Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin aus der Nebenniere nicht gehemmt, sondern verstärkt. Der Autor schließt deshalb, daß die Blutdrucksenkung bei der Katze wahrscheinlich durch direkte Beeinflussung der den Blutdruck regulierenden Zentren im Stammhirn erfolgt, und eine typische Eigenschaft des Reserpins darstellt.

Daß es sich bei der Wirkung des Reserpins tatsächlich um einen zentralen Einfluß handelt, wurde von dem gleichen Autor dadurch bewiesen, daß gemischte afferente Nerven gereizt wurden; die Erregung strahlt nun auf den Sympathicus über und führt reflektorisch zu Blutdrucksteigerung. Dieser Effekt kann durch Reserpin verhindert werden.

B e r t l e r , C a r l s s o n und R o s e n g r e n (27) konnten zeigen, daß Reserpin ein generelles Verschwinden der Katecholamine verursacht, indem sie den Gehalt des Herzmuskels des Kaninchens an Katecholaminen vor und nach der Behandlung des Tieres mit Reserpin bestimmten. Der normale Gehalt des Kaninchenherzmuskels betrug ca. 1,5 μg/g Gewebe; nach 5 mg/kg Körpergewicht Reserpin, welches intravenös gegeben worden war, war er praktisch Null. Reserpin verursachte also eine völlige Katecholamin-Depletion des Herzmuskelgewebes beim Kaninchen.

Da nun ein großer Teil des Noradrenalins des Gewebes sich in den adrenergischen Nerven befindet, hat diese allgemeine Katecholamin-Depletion zur Folge, daß die sympathischen Nerven ihren Überträgerstoff einbüßen.

Die Wirkung des Reserpins auf die Adrenalin- und Noradrenalinkonzen-

tration im Blutplasma des Menschen wurde von Burger (43) untersucht. Die Messung der Katecholaminkonzentrationen wurde nach der Methode von Weil-Malherbe und Bone vorgenommen. Serpasil wurde oral in Dosen von 6 bis 8,5 mg pro Tag gegeben. Dabei wurde beobachtet, daß bereits nach 3 Tagen der Plasmanoradrenalingehalt um mehr als 60 Prozent absinkt, dagegen war der Abfall an Adrenalin weit geringer (um 10 Prozent). Der Autor schließt daraus, daß der Noradrenalinabnahme im menschlichen Plasma eine besondere Bedeutung zukommen müsse, insbesondere deshalb, da sie schon nach relativ kleinen Reserpindosen eintritt. Über die Möglichkeiten einer Erklärung dieser einseitigen Verminderung der Noradrenalinkonzentration im Plasma hat Burger mehrere Erklärungsversuche unternommen: 1) Es kann die Bildung oder aber die Freisetzung des Noradrenalins unter dem Einfluß des Reserpins gehemmt sein. 2) Die zweite Möglichkeit wäre ein gesteigerter Abbau des Noradrenalins unter dem Einfluß des Reserpins, wozu die Aktivitäten der Fermente Aminoxydase bzw. Phenoloxydase zu untersuchen wären. Bis heute ist jedoch noch kein Stoff bekannt, der eine solche Aktivitätssteigerung bewirken könnte. 3) Eine weitere Möglichkeit wäre die, daß unter der Einwirkung des Reserpins die Speicherkapazität im Blut sowie im Gehirn für Noradrenalin abnimmt, wie dieses ja für 5-Hydroxytryptamin auch zutrifft. Allerdings nimmt nun Burger an, daß Synthese und Abbau gleich bleiben. Man müßte sich dann vorstellen, daß ein Teil der Vorstufe des Noradrenalins in die Zelle aufgenommen wird und dort zu Noradrenalin synthetisiert wird, während die überschüssige Vorstufe die Zelle verlassen würde. Nimmt man nun eine verminderte Speicherungsfähigkeit der Zelle an, dann könnte infolgedessen ein bestimmter Teil der Vorstufe gar nicht zur Synthese von der Zelle aufgenommen werden und die Folge davon wäre, daß auch nur wenig Noradrenalin abgegeben werden könnte.

Callingham und Mann (49) haben auf Grund von Untersuchungen des Katecholamingehaltes der Nebennieren feststellen können, daß Reserpinmedikation eine Abnahme der Adrenalin- bzw. Noradrenalinkonzentration der Nebenniere verursacht, und zwar ist die Verminderung der beiden Amine prozentual gleich. Wird mit der Reserpingabe ausgesetzt, dann dauert es längere Zeit, bis der ursprüngliche Katecholamingehalt wiederhergestellt ist. Weitere Untersuchungen wurden von obigen Autoren durchgeführt, um zu entscheiden, ob diese Wirkung des Reserpins zentraler oder peripherer Natur sei. Es wurden bei männlichen Albinorat-

ten die Splanchnikusfasern der linken Seite durchschnitten, hierauf nach drei Wochen an drei aufeinanderfolgenden Tagen je 1 mg/kg Körpergewicht Reserpin subcutan injiziert und dann die Tiere nach jeweils 3, 7, 14, und 21 Tagen getötet. Es konnte eine Depletion an Adrenalin und Noradrenalin in der Größenordnung von ca. 40% sowohl bei den innervierten als auch bei den denervierten Nebennieren festgestellt werden. Hierauf stieg der Adrenalingehalt in beiden Nebennieren langsam zum Normalwert wieder an. Der Noradrenalinanstieg zeigte dagegen ein anderes Verhalten: der Noradrenalingehalt stieg rasch an, um nach 7 Tagen ca. 200% des Ausgangswertes zu erreichen, fällt dann nach 14 Tagen auf 80% über den Normalwert, um nach 21 Tagen dann auf den Ausgangswert zurückzufallen. Es war nicht möglich, zwischen den intakt mit Nerven versorgten und den dennervierten Nebennieren einen Unterschied zu entdecken, woraus die Verfasser den Schluß ziehen, daß die Wirkung des Reserpins auf die Rattennebenniere peripherer Natur sein dürfte.

Über den Wirkungsmechanismus des Reserpins in Bezug auf die Depletion des Nebennierenmarkes von Adrenalin und Noradrenalin haben Camann, Losana und Molinatti (50) histochemische Untersuchungen angestellt. Da bereits von Hillarp und Hökfelt (145) sowie von Eränkö (86) und Bänder (14) gezeigt worden war, daß sowohl Adrenalin als auch Noradrenalin im Nebennierenmark der Ratte in zwei verschiedenen Zelltypen vorhanden ist, wurde untersucht, in welcher Weise das Reserpin auf diese Zellen einwirkt bzw. ob eine der beiden Zelltypen bevorzugt wird. Es wurden Albinoratten mit Reserpindosen von 0,5 bis 1 mg/kg Körpergewicht (intraperitoneal) an 3 bzw. 5 aufeinanderfolgenden Tagen behandelt, die Tiere getötet und die Nebennieren histologisch untersucht. Es konnte festgestellt werden, daß die Nebennieren dieser mit Reserpin behandelten Tiere ein von den normalen Tieren völlig unterschiedliches histologisches Bild zeigten. Es zeigte sich, daß die Zufuhr von Reserpin eine der jeweiligen Dosis proportionale Verminderung des Katecholamingehaltes der Nebenniere bewirkte, wobei die höchste Dosis mit einer völligen Entleerung einhergeht. Bei niedrigeren Dosierungen tritt zuerst eine selektive Depletion von Noradrenalin ein, was daraus ersichtlich war, daß vermittels der Chromaffin-Reaktion noch immer eine größere Anzahl positiver Zellen beobachtet werden kann, was anzeigt, daß der Adrenalingehalt noch keine nennenswerten Veränderungen erlitten hat. Erst bei den

hohen Dosierungen setzt auch eine Verminderung des Adrenalingehaltes ein, die dann bis zu der erwähnten kompletten Depletion führen kann.

Die Wirkung des Reserpins auf die Katecholamine wurde von Carlsson, Rosengren, Bertler und Nilsson (53) untersucht. Die Katecholaminkonzentrationen wurden mit Hilfe des Spectrofluorometers bestimmt. Dabei wurde festgestellt, daß insbesondere der Herzmuskel sehr empfindlich auch auf kleine Reserpindosen ist (5 μg/kg Körpergewicht). Nach großen Dosen von 5 mg/kg Reserpin, intravenös injiziert, konnten weder im Gehirn, noch im Herzen und in den Nebennieren Katecholamine festgestellt werden. Es dauerte dann ungefähr zwei Wochen bei den Nebennieren und 4 Wochen beim Gehirn, bis die normalen Werte wiederhergestellt waren. So ist die Annahme der Autoren, die Wirkung des Reserpins auf eine Hemmung des adrenergischen Systems zurückzuführen, zu verstehen, wobei diese Hemmung sowohl die zentralen als auch die peripheren Teile dieses Systems treffen soll. Im mit Reserpin behandelten Tier verschwindet der adrenergische Überträgerstoff, was damit bewiesen wird, daß eine Reizung des adrenergischen Systems keine Anzeichen einer Freisetzung dieses Überträgerstoffes mehr ergibt.

Nach den Beobachtungen dieser Autoren scheidet das unbehandelte Tier im Urin wesentlich mehr Noradrenalin als Adrenalin aus. Wird Reserpin in Dosen von 5 mg/kg Körpergewicht gegeben (intravenös), dann verschwindet das Noradrenalin fast völlig aus dem Urin. Da das Noradrenalin im Urin nach den Beobachtungen von Euler (89) hauptsächlich von den adrenergischen Nerven stammt, erscheint die Einwirkung des Reserpins auf diese Organe im Sinne einer Freisetzung sehr wahrscheinlich. Da die Wirkung des Reserpins auf Adrenalin und Noradrenalin sowie auf 5-Hydroxytryptamin weitgehende Ähnlichkeit zeigt, scheint der Haupteffekt des Reserpins eine generelle Entleerung der Depots dieser Amine zu sein, wobei die primäre Wirkung beim Serotonin scheinbar auf den Vorgang der Speicherung gerichtet ist.

Nach Maxwell, Plummer, Osborne und Ross (239) ist die Wirkung des Reserpins auf die Peripherie auf folgende Arten möglich: einmal kann eine direkte Wirkung des Reserpins auf die glatte Muskulatur bestehen. Ferner kann eine Reizung der Ganglien

angenommen werden. Und drittens kann die Wirkung in einer Freisetzung von Adrenalin bestehen. Es kann angenommen werden, daß Adrenalin aus der Nebenniere freigesetzt wird, denn hohe Dosen von Ganglienblockern können die Blutdruckreaktion auf Reserpin aufheben.

Auch nach der Ansicht von M u s c h o l l (255) können die Befunde von B e r t l e r u.a. (27) daß eine einmalige Gabe von 5 mg/kg Körpergewicht Reserpin beim Kaninchen einen beinahe vollständigen Verlust des Noradrenalins verursacht, dahin gedeutet werden, daß der Angriff des Reserpins hier peripher ansetzt, denn der größte Teil des im Herzen befindlichen Noradrenalins stammt aus den postganglionären sympathischen Fasern. Die Untersuchungen von M u s c h o l l und V o g t (256) ergaben ähnliche Feststellungen: Kaninchen wurde intraperitoneal Reserpin injiziert in Dosen zwischen 0,8 bis 2,3 mg/kg; der Noradrenalingehalt des Ganglion cervicale craniale wurde weitgehend herabgesetzt, wobei zu bedenken ist, daß sich das Noradrenalin nur in den postganglionären sympathischen und nicht in den präganglionären Fasern nachweisen läßt, womit der peripher angreifende Effekt des Reserpins weiterhin gesichert wird: "Es hat daher den Anschein, als ob Reserpin, außer seinen verschiedenen zentralen Wirkungen, auch die peripheren sympathischen Neuronen ausschaltet dadurch, daß diese ihren Überträgerstoff verlieren" (256).

Die auch periphere Wirkung des Reserpins wird von P l u m m e r , E a r l , S c h n e i d e r , T r a p o l d und B a r r e t (271) abgelehnt. So ist nach diesen Autoren die Miosis dasjenige Symptom, welches am frühesten nach Reserpingabe auftritt und gleichzeitig dasjenige, welches am längsten anhält. Wird nun das Ganglion ciliare entfernt, wird auch diese Wirkung des Reserpins verhindert, was nur möglich sein kann, wenn die Reserpinwirkung zentral und nicht peripher ansetzt. Desgleichen wird die Wirkung des Adrenalins auf die Nickhaut sowie auch die Blutdruckwirkung durch Reserpin nicht beeinflußt; alles nach Ansicht dieser Autoren Anzeichen dafür, daß eine periphere adrenolytische Wirkung nicht existieren kann. Es wird, wie auch bereits erwähnt, eine allgemeine Abnahme des Sympathicotonus ausschließlich zentralen Ursprungs angenommen.

T u c h m a n n - D u p l e s s i s (327) machte die Beobachtung, daß bei Reserpinmedikation konstant eine Hypertrophie der Nebenniere

auftritt, wobei die mittlere Gewichtsvermehrung ca. 25 bis 35 Prozent ausmacht. Histologisch sind an der Nebenniere Zeichen von gesteigerter Aktivität zu beobachten. Sie ist hyperämisch, die Zona fasciculata sowie reticularis sind hypertrophiert und zeigen eine deutliche Entleerung der sudanophilen Einschlüsse. Jedoch ist es trotz dieser Feststellungen nach Meinung des Autors nicht gewiß, ob es sich dabei wirklich um eine spezifische Wirkung des Reserpins handelt. Wurden nämlich die Tiergewichte zu den Gewichten der Nebennieren in Relation gesetzt, konnte festgestellt werden, daß dieses Gewicht der Nebenniere jeweils vom Grade der Abmagerung abhängig war. So scheint auch der Aggressionszustand der Tiere vielleicht eine Rolle bei der Hypertrophie der Nebennierenrinde zu spielen, was bei Ratten, die mit Reserpin behandelt worden waren, festgestellt werden konnte.

Reserpin im Hinblick auf seine Wirkung auf die sympathischen Zentren wurde von V o g t (331) genauer untersucht, wobei festgestellt werden konnte, daß der Verlust an Noradrenalin aus dem Hypothalamus sehr intensiv ist. Dagegen war das Absinken der Katecholamine im Nebennierenmark veränderlich und nicht signifikant. Es scheint also nach Ansicht von V o g t , daß die Wirkung des Reserpins doch wesentlich komplexer ist, als man bisher angenommen hatte, insbesondere scheint sie nicht so eng mit der Reizung sympathischer Zentren gekoppelt zu sein. Nach bisherigen Beobachtungen scheint jedenfalls Reserpin in Dosen von 0,4 mg/kg Körpergewicht aus dem denervierten Nebennierenmark keine Katecholamine freisetzen zu können. Andererseits konnte festgestellt werden, daß eine einzige Injektion von 1 mg/kg Reserpin einen Noradrenalinverlust aus den sympathischen Ganglien hervorruft, der in der Größenordnung von ca. 80% des ursprünglichen Gehaltes liegt.

Der Einfluß des Iproniazids auf die durch Reserpin erzeugte Freisetzung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark wurde mit histochemischen Methoden von Z b i n d e n u. S t u d e r (352) untersucht. Die Darstellung sowohl der Adrenalin als auch der Noradrenalin enthaltenden Zellen wurde mit Kaliumbichromat erzielt, während eine elektive Anfärbung der Noradrenalin enthaltenden Zellen mit Kaliumjodat bewirkt wurde. Es konnte festgestellt werden, daß die durch Reserpin hervorgerufene Ausschüttung der Katecholamine ohne sichtbare Schädigung der Zellen vor sich geht. Wird die Monoaminoxydase,

welche, zwar nicht ausschließlich, aber doch in der Hauptsache, den Abbau der Katecholamine besorgt, durch Iproniazid gehemmt, werden deutliche Änderungen im Stoffwechsel dieser Katecholamine hervorgerufen, insbesondere tritt eine auffallende Zunahme des Adrenalin- sowie des Noradrenalingehaltes der Zellen in verschiedenen Organen ein. Mit Hilfe der oben angedeuteten Färbungen läßt sich nun der durch Reserpin verursachte Schwund der Katecholamine sichtbar machen. Wird nun durch Iproniazid eine Hemmung der Monoaminoxydase herbeigeführt, dann kann beobachtet werden, daß die Wirkung des Reserpins auf den Adrenalin- sowie den Noradrenalinstoffwechsel deutlich vermindert ist. Es sinkt zum Beispiel der Gehalt der Katecholamine im Gehirn viel weniger stark ab. Nach Ansicht der Autoren scheint also die Monoaminoxydase bei der Freisetzung der Katecholamine doch eine gewisse Rolle zu spielen. Zusammenfassend stellen die Autoren fest, daß die Hemmung der Monoaminoxydase durch Iproniazid zwar eine Konzentrationssteigerung der Amine in den verschiedenen Organen bewirkt, dagegen die Freisetzung dieser Stoffe hemmt und zugleich die Bindung an die Zellen bzw. Organellen der Zellen verstärkt.

B o c k und M ü l l e r (36) nehmen an, daß das Reserpin wahrscheinlich zentral angreift. Es werden nach diesen Autoren unter anderem die pressorischen Carotissinus-Reflexe gehemmt, der Sympathicotonus wird herabgesetzt, ohne daß gleichzeitig eine Stimulierung des Vagus stattfindet; eine direkte periphere adrenolytische bzw. sympathicolytische Wirkung läßt sich nicht nachweisen. Die Überleitungsvorgänge in den Synapsen der vegetativen Ganglien werden nicht beeinflußt.

Von diesen Autoren wurde nun die Wirkung des Reserpins auf die Haut- und Muskeldurchblutung bei Menschen untersucht. Es wurde Reserpin in Dosen von 15 bis 30 γ/kg Körpergewicht intravenös injiziert. Wurde nun Adrenalin oder Noradrenalin vor der Reserpininjektion in Dosen von 0,1 bis 0,3 γ/kg intravenös gespritzt, wurden ohne Rücksicht auf die Reserpingabe die gewöhnlichen Reaktionen in Bezug auf die Haut- und Muskeldurchblutung festgestellt: die Hautdurchblutung nahm ab, die Muskeldurchblutung zeigte nach Adrenalin eine starke Zunahme um 200 bis 500 Prozent der Ruhedurchblutung, wogegen nach Noradrenalin eine Abnahme der Muskeldurchblutung erfolgte. Wurden die gleichen Mengen Adrenalin bzw. Noradrenalin nach der Reserpingabe injiziert,

wurden die gleichen Ergebnisse erzielt, eine Modifikation durch das Reserpin sahen die Untersucher in keinem Falle. Insbesondere war auch eine Wirkungsumkehr in keinem Falle nachzuweisen.

Über den Einfluß des Reserpins auf den Katecholamingehalt der Nebennieren haben K r o n e b e r g und S c h ü m a n n (195) Untersuchungen angestellt, wobei insbesondere die Frage, ob es sich bei dem Wirkungsmechanismus des Reserpins um eine zentrale oder aber eine periphere Einwirkung handelt. Es wurde dazu an Kaninchen sowie an Ratten eine radikale Denervierung durch Durchschneidung des Rückenmarkes in Höhe von C 6 vorgenommen. Hierbei zeigte sich beim Kaninchen, daß Dosen von 4 mg/kg Reserpin keine signifikante Abnahme des Adrenalingehaltes im Vergleich zu den Kontrolltieren verursachten. Bei Ratten dagegen kam es trotz der Durchschneidung des Rückenmarkes in der gleichen Weise wie vorher beim Kaninchen zu einer Adrenalinverarmung, die sich in keiner Weise von der der normalen Tiere unterschied. Es wird von den Autoren daher angenommen, daß der Reserpinwirkung bei den beiden Tiergattungen (Kaninchen, Ratte) ein gänzlich verschiedenartiger Wirkungsmechanismus zugrundeliegt. Beim Kaninchen müßte demnach ein hauptsächlich zentral-nervöser Effekt des Reserpins die Ursache der Katecholamindepletion sein, während bei der Ratte der periphere Angriff im Vordergrund steht. Daß die Ratte im Vergleich zum Kaninchen gegenüber Reserpin wesentlich unempfindlicher ist, wird von den Autoren damit erklärt, daß der zentral-nervale Mechanismus bereits auf geringe Dosen Reserpin anspricht, während der periphere Mechanimus erst auf verhältnismäßig hohe Dosen reagiert.

Auch K u s c h k e und v. F i f f u r t h (201) haben die Ausscheidung von Noradrenalin und Adrenalin unter hochdosierter Reserpinbehandlung untersucht. Bei Geisteskranken wurden jeweils 16 mg Reserpin pro Tag gegeben und die Katecholaminausscheidung im Harn gemessen. Bei drei der fünf untersuchten Patienten wurde eine intensive Abnahme festgestellt, die bis zum völligen Verschwinden der Ausscheidung führte. Auch diese Ergebnisse stehen völlig im Einklang mit den bei Tierversuchen erhaltenen Befunden.

Von diesen Autoren konnte im Tierversuch beim Kaninchen nach 1 bis 2 mg/kg Körpergewicht ein starkes Ansteigen des Plasmaadrenalinspiegels festgestellt werden. Damit verbunden war eine Hyperglykämie,

welche durch Sympathicolytica blockiert werden konnte. Es konnte dabei festgestellt werden, daß für die Art der Katecholaminausscheidung die Höhe der Dosis von Bedeutung war. Wurden 2,5 bis 5 mg Reserpin gegeben, kam es ausschließlich zu einem intensiven Abfall des Noradrenalins bis zu 60 Prozent, wogegen sich die Adrenalinkonzentration nicht wesentlich änderte. (Die Bestimmung der Katecholaminkonzentrationen wurde im Plasma vorgenommen). Wurden dagegen Dosen von 16 mg verwendet, dann fiel auch die Plasmakonzentration des Adrenalins schließlich deutlich ab. Dabei konnten im Harn keine meßbaren Konzentrationen mehr entdeckt werden.

Untersuchungen über den Einfluß von über längere Zeit zugeführtem Reserpin auf den Katecholamingehalt von innervierten und denervierten Nebennieren der Ratte wurden von M i r k i n (250) angestellt. Es wurden für die Versuche junge männliche Ratten verwendet, jeweils die linke Nebenniere wurde durch Splanchnicotomie entnervt. 7 bis 10 Tage danach wurde mit Reserpinmedikation begonnen. Es wurden Dosen von 0,1 mg/100 g fünf Tage hintereinander gegeben. Die Kontrolltiere erhielten ein Placebo, welche aus der Verdünnungsflüssigkeit für Reserpin bestand. Der Katecholamingehalt der Nebennieren wurde durch Extraktion mit Trichloressigsäure bei 4°C und Testung am Blutdruck der Katze bestimmt. Es wurde durch Reserpin ein starker Abfall der Adrenalin- und Noradrenalinkonzentrationen sowohl in der innervierten als auch in der denervierten Nebenniere erzielt. Die statistischen Vergleiche mit den intakt innervierten Nebennieren zeigen, daß Reserpin die Depletion ungefähr in demselben Maße in beiden Gruppen bewirkt. "Diese Ergebnisse zeigen, daß die Depletionswirkung des Reserpins auf die Nebennierenmarkamine auch bei Abwesenheit irgendwelcher direkter Nervenverbindung mit dem Zentralnervensystem vor sich gehen kann". M i r k i n nimmt an, daß dieser periphere Effekt des Reserpins auf eine Einwirkung auf irgendwelche Speicherungs- und Freisetzungsmechanismen im Nebennierenmark zurückzuführen ist.

Die gleichen Beobachtungen über die Wirkung der Splanchnicusdurchschneidung als Denervierungsmaßnahme der Nebenniere hatten auch C a r l s s o n und H i l l a r p (52) gemacht. Auch hier wurde der Katecholamingehalt durch die Splanchnicotomie nicht verhindert (Siehe dagegen die Untersuchungen von K r o n e b e r g und S c h ü m a n n (195)).

M u s c h o l l (255) studierte die Katecholamin-Freisetzung durch Reserpin: er konnte an der auf zirkulierendes Adrenalin sehr empfindlichen Nickhaut von Hunden oder Katzen feststellen, daß 20 bis 50 Minuten nach der Reserpingabe tatsächlich eine Kontraktion der Nickhaut stattfand. Diese Kontraktion konnte durch ein Sympathicolyticum blockiert werden, nicht dagegen durch den spezifischen Serotonin-Antagonisten Lysergsäurediäthylamid. Allerdings wird nach Reserpin nur in den ersten 2 Stunden eine genügend hohe Adrenalinkonzentration erreicht, daß pharmakologische Wirkungen entfaltet werden können. Diese Zeitspanne steht auch gut im Einklang mit den Beobachtungen, daß die eigentliche Reserpinwirkung erst nach einer gewissen Latenzzeit einsetzt: es könnte sich durchaus so verhalten, daß erst die Katecholamin-Depletion einen bestimmten Grad erreicht haben muß, bis der Reserpineffekt zu Tage treten kann.

Eine antihistaminergische Wirkung des Reserpins konnte von T r i p o d und M e i e r (326) festgestellt werden. Es wurden die isolierten Gefäße der Hinterextremität des Kaninchens geprüft und Histamin wurde in Konzentrationen von 5.10^{-7} g verwendet. Die gefäßverengernde Wirkung des Histamins konnte durch Reserpin in Konzentrationen $> 10^{-5}$ antagonistisch beeinflußt werden. Ferner konnte dieser Antagonismus auch am isolierten Meerschweinchendarm beobachtet werden. Danach konnte die erregende (kontrahierende) Wirkung des Histamins (es wurde eine Konzentration von 5.10^{-8} verwendet) durch Reserpin (10^{-6}) blockiert werden.

XIV. Kapitel - Ganglienblocker

A. Pharmakologie

Die Leitung der sympathischen Nerven von den zentralen Stellen bis zum Erfolgsorgan in der Peripherie wird durch eine oder mehrere Schaltstellen oder Synapsen unterbrochen. Hierbei wird in allen präganglionären sympathischen Fasern Acetylcholin als Überträgersubstanz freigesetzt. Stoffe, die nun diese Erregungsübertragung in den Synapsen der Ganglien hemmen können, nennt man Ganglienblocker oder Ganglioplegica. Da aber das Acetylcholin die Überträgersubstanz sowohl für die präganglionären sympathischen als auch für die parasympathischen Fasern darstellt, ist es verständlich, daß in beiden Systemen die Erregungsleitung blockiert wird, das heißt, daß das Erfolgsorgan von dem zentralen Reizursprung funktionell abgetrennt wird. Dabei bleibt die Erregbarkeit der Endorgane in vollem Umfang erhalten.

Allerdings sind es nicht nur die quarternären Ammoniumverbindungen, welche ganglienblockierende Eigenschaften besitzen. So hat zum Beispiel das Nicotin nach einer primären, vorübergehenden erregenden Wirkung auf die Überleitung eine sekundäre lähmende Wirkung. Auch Atropin kann in höheren Dosen die synaptische Reizübertragung hemmen (24). Auch Adrenalin sowie Noradrenalin sollen in hohen Dosen eine Hemmung der Übertragungsfunktion der Ganglien herbeiführen können. Geringe Konzentrationen steigern die Überleitungsgeschwindigkeit.

Der Mechanismus der ganglienblockierenden Wirkung des Tetraäthylammoniums konnte weitgehend aufgeklärt werden (2), indem es gelang, durch Reizversuche den Angriffspunkt zu finden. Wird der Halssympathicus oder das Ganglion cervicale craniale bei der Katze elektrisch gereizt, resultiert eine Kontraktion der Nickhaut. Wird nun während dieser präganglionären Reizung Tetraäthylammonium gegeben, dann wird der Reizeffekt unterbrochen, es erfolgt eine Erschlaffung der Nickhaut. Wird jedoch die Nervenfaser hinter dem Ganglion gereizt, dann kann Tetraäthylammonium den Reizeffekt, d.h. die Kontraktion, nicht verhindern. Also muß das zwischengeschaltete Ganglion als Angriffspunkt des Tetraäthylammoniums angesehen werden.

Allerdings werden, wie bereits oben erwähnt, auch parasympathische Ganglien blockiert. Hier ist jedoch der Nachweis der ganglioplegischen Wirkung insofern erschwert, als die parasympathischen Ganglien meist intramural gelegen und so dem exakten Experiment weitgehend entzogen sind.

So kann beobachtet werden, daß Tetraäthylammonium zwar die Wirkung des elektrisch gereizten Vagus auf das Herz hemmen kann, jedoch nicht den Effekt von Acetylcholin direkt auf den Herzmuskel.

Im allgemeinen entsteht unter der Einwirkung eines Ganglienblockers eine geringe Tachycardie; jedoch kann diese Wirkung sehr stark durch die vegetative Ausgangslage modifiziert werden, so daß eine verstärkte tachycarde Wirkung, aber auch eine Umkehr beobachtet werden konnte.

Ferner besteht eine Einwirkung der ganglienblockierenden Substanz auf den Blutdruck: der systolische Wert wird vermindert und die Amplitude verkleinert. Nach Bernsmeier (24) kommt diese Blutdrucksenkung nach ganglioplegisch wirkenden Substanzen dadurch zustande, daß nach höheren Dosen die Kontrolle über die Vasomotorik auch im intakten Organismus wegfällt, so daß dann die Zirkulation hauptsächlich dem Gesetz der Schwere unterworfen ist. So ist zum Beispiel nach der Ganglienblockade eine Aufhebung der Gefäßkontraktion und zugleich der Blutdruckwirkung beim Kaltwasserversuch festzustellen. Ferner werden vaskuläre Reflexe auf Schmerz, auf körperliche sowie seelische Belastungen blockiert.

Die Wirkungen synaptotroper Pharmaka auf das isoliert durchströmte obere Halsganglion der Katze mit der Nickhaut als Testorgan im Vergleich zu der Wirkung dieser Substanzen auf das Nebennierenmark, das ja auch ein "umgewandeltes Ganglion mit spezifischer sekretorischer Funktion" darstellt, wurden von Konzett und Rothlin (192) untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, daß in der Regel ganglienblockierende Stoffe (z.B. Atropin) auch eine hemmende Wirkung auf das Nebennierenmark besitzen, während Stoffe, welche die Überleitung in den vegetativen Ganglien fördern (Tetramethylammonium, Histamin, Morphin), auch meistens eine erregende, d.h. Katecholamin-freisetzende Wirkung auf das Nebennierenmark haben.

Allerdings gibt es davon auch Ausnahmen: das Tetraäthylammonium, eine spezifisch ganglioplegische Substanz, vermag in entsprechend hohen Dosen Katecholamine aus dem Nebennierenmark freizusetzen. Ferner verschiedene Antihistaminica, die zwar regelmäßig hemmend auf das Ganglion wirken, dagegen in großen Dosen eine Freisetzung von Adrenalin aus dem Nebennierenmark verursachen können.

Nach M e i e r und B e i n (246) ist die Feststellung, ob ein Stoff eine ganglionär hemmende oder erregende Wirkung bestitzt, im Versuch davon abhängig, ob am Endorgan eine ganglionäre Erregung bzw. der ihr entsprechende Erfolg besteht. Der funktionelle Zustand bestimmt in weitem Umfang die Wirkung der synaptotropen Substanz und diese kann dann auch je nach den experimentellen Bedingungen unterschiedlich sein. Also ist letztlich der Gesamtzustand des Versuchstieres maßgebend für die Wirkung der Substanz. Man kann jedoch nach M e i e r und B e i n für das Tetraäthylammonium folgende sehr häufig vorkommende Eigenschaften festlegen: eine Senkung des Blutdruckes, Beschleunigung der Herzfrequenz, eine Gefäßerweiterung in der Peripherie, Hemmung des Speichelflusses sowie der Magensekretion. Nach den Autoren kann am isolierten Organ ein Antagonismus gegenüber Adrenalin oder Histamin nicht oder nur mit sehr hohen Dosen erzielt werden.

Die Wirkung von ganglioplegisch wirkenden Substanzen auf den Blutdruck normaler Kaninchen und solcher Tiere, bei denen durch perinephritische Fibrose experimentell Hochdruck erzeugt worden war, wurde von C o n w a y (63) untersucht. Der Blutdruck wurde mit einem Kondensor-Manometer an der Zentralarterie des Ohres gemessen. Für die Blutdruckmessung wurde lediglich Lokalanästhesie benutzt. Der normale Blutdruck betrug 57 mm Hg im Durchschnitt. Bei den Tieren, bei welchen experimenteller Hochdruck erzeugt worden war, wurde durchschnittlich 93 mm Hg gemessen. Um einen maximalen blutdrucksenkenden Effekt zu erzielen, waren sehr große Dosen nötig. So verwendete der Autor Anfangsdosen von 25 mg/kg Körpergewicht Penta- oder Hexamethonium, und im Laufe der Untersuchungen wurden weitere 1 bis 2 Injektionen von 8 mg/kg vorgenommen. Mit diesen Dosen konnte der Blutdruck bei den normalen Tieren um 12 mm Hg durchschnittlich gesenkt werden, während die Blutdrucksenkung bei den Tieren mit experimentellem Hochdruck 21 mm Hg betrug. Es wurde jeweils eine "submaximale Standard-Dosis" Noradrenalin verwendet, um direkte Vergleiche anstellen

zu können. Es konnte bei normalen Tieren eine Erhöhung des Blutdruckes um 23 mm Hg festgestellt werden, und bei Tieren, welche mit Ganglienblockern vorbehandelt worden waren, um 51 mm Hg. Bei den Tieren mit experimentellem Hochdruck war der Blutdruckanstieg auf Noradrenalin ohne voraufgegangene Behandlung mit Ganglienblocker 29 mm Hg und mit Behandlung 75 mm Hg. Daraus ist zu ersehen, daß die Unterdrückung der vasomotorischen Regulationen durch Ganglienblockierung eine deutliche Steigerung des Effektes von Noradrenalin zur Folge hatte, wogegen bei intakten Gefäßreflexen die Steigerung nur 6 mm Hg im Durchschnitt betrug, also nicht signifikant war.

B. Wirkungen der Ganglienblocker auf die Katecholamine der Nebenniere

Es wurde bereits erwähnt, daß durch ganglioplegisch wirkende Substanzen der Effekt von Adrenalin und Noradrenalin insbesondere auf den Blutdruck verstärkt wird. Nach B e r n s m e i e r (24) ist dieser potenzierende Effekt der Ganglienblocker so zu erklären: Adrenalin sowie auch Noradrenalin lösen bei ihrem Auftreten im Kreislauf eine ganze Reihe von Reflexen aus, die der Wirkung dieser pressorisch wirkenden Amine entgegenarbeiten. Diese Reflexe werden durch die Ganglienblocker ausgeschaltet und die Folge ist die überschießende Reaktion des Kreislaufs. Deswegen ist ja auch die bereits oben erwähnte Ausgangslage des Organismus für die Wirkung der Ganglienblocker auf den Kreislauf so wichtig, je nachdem, ob der Sympathicotonus oder der Parasympathicotonus durch die Ganglienblocker gehemmt wird.

Tetraäthylammonium kann wie oben erwähnt in hohen Dosen eine Freisetzung von Adrenalin aus dem Nebennierenmark bewirken. Somit hat auch diese Substanz außer ihren vorwiegend hemmenden auch erregende Eigenschaften, welche aber nur bei bestimmter Dosierung zum Vorschein kommen (siehe oben).

Andererseits können die Ganglienblocker die Freisetzung von Katecholaminen aus den Nebennieren blockieren (21). Diese Ansicht wird auch von K u s c h i n s k y (198) geteilt. Danach können Ganglioplegica eine auf nervösem Wege erzeugte Ausschüttung von pressorischen Aminen aus dem Nebennierenmark hemmen.

Ferner berichten J a c o b s o n und H a r t l i n (165), daß Tetraäthylammoniumbromid imstande ist, die durch Adrenalin hervorgerufene Eosinopenie völlig zu unterdrücken.

XV. Kapitel - Wirkungen der Adrenalektomie und ihre Bedeutung für die Wechselwirkungen zwischen Adrenalin bzw. Noradrenalin und Histamin sowie Heparin

Bereits von Dale (65) wurde beobachtet, daß Katzen, denen die Nebennieren entfernt worden waren, gegenüber Histamin viel empfindlicher wurden. Die normale tödliche Dosis bei Katzen beträgt 10 mg /kg Körpergewicht. Nebennierenlose Katzen dagegen gehen bereits nach Dosen von 0,16 bis 0,75 mg/kg Körpergewicht (intravenös) zugrunde. Feldberg und Schilf (94) nehmen an, daß der Ausfall des Nebennierenmarkes für die Überempfindlichkeit adrenalektomierter Tiere (es wurden Ratten und Katzen als Versuchsobjekte benutzt) dem Histamin gegenüber verantwortlich gemacht werden muß. Als Beweis für diese Ansicht dienten Versuche, welche von Wymann (351) an adrenalektomierten Ratten vorgenommen worden waren. Danach übten intraperitoneale Injektionen von Adrenalin eine schützende Wirkung auf die Zufuhr von Histamin aus. In zwei Drittel der untersuchten Fälle wurden 20 bis 30 mg Ergamin pro 100 g Körpergewicht vertragen, während ohne Vorbehandlung mit Adrenalin diese Mengen in allen Fällen tödlich wirkten. Allerdings wird an anderer Stelle von den Autoren dem Nebennierenmark nicht die gleiche Wichtigkeit zugesprochen, wie eben dargestellt wurde, sondern es wird vielmehr die Nebennierenrinde als der für das Leben nötige Bestandteil angesehen. Danach soll die Nebennierenrinde eine entgiftende Funktion ausüben, insbesondere auf Histamin sowie die sogenannten "H-Substanzen", die im Organismus immer entstehen. Jedenfalls ist bei adrenalektomierten Tieren zu beobachten, daß Erscheinungen nach der Nebennierenentfernung auftreten, die einem "langsam sich entwickelnden Histaminschock nicht unähnlich sind". Hunde, Katzen und Meerschweinchen gehen nach Angabe der Autoren einige Tage nach der Adrenalektomie zugrunde. Es konnte ferner beobachtet werden, daß die Injektion von Serum, welches von Tieren stammte, die an experimentell gesetzter Nebenniereninsuffizienz zugrunde gegangen waren, bei adrenalektomierten Tieren eine Verkürzung der Überlebenszeit herbeiführte. Injizierte man Serum von normalen, getöteten Tieren, konnte kein Einfluß auf

die Überlebenszeit beobachtet werden. Auch von L o e w i und G e t t w e r t (213) konnte gezeigt werden, daß Blut von adrenalektomierten Fröschen eine giftige Wirkung auf das normale Froschherz ausübt; es entsteht eine starke Verlangsamung der Frequenz, eine Wirkung, die durch Atropin wieder aufgehoben werden kann.

Von L u k a s (215) konnte nachgewiesen werden, daß in der Leber adrenalektomierter Hunde die Histaminkonzentration auf das dreifache gesteigert war im Vergleich zu der normaler Hunde. Auch nach G u g g e n h e i m (122) wird von nebennierenlosen Tieren das Histamin langsamer entgiftet. So konnte bei Hunden nach Adrenalektomie ein Anstieg der Histaminkonzentration in der Leber um 40 bis 200 Prozent festgestellt werden. Als Zusammenfassung schreiben dann F e l d b e r g u. S c h i l f (94) (im Jahre 1930): "In dieser Richtung sind weitere Untersuchungen unbedingt notwendig. Bis dahin bleibt die Theorie, die die Erscheinungen der Nebenniereninsuffizienz durch eine Intoxikation mit Histamin oder histaminähnlichen Stoffen erklärt, nur eine Vermutung oder eine Arbeitshypothese. Als solche hat sie entschieden ihren Wert, und zwar nicht nur dadurch, daß sie den Zustand der Nebenniereninsuffizienz unter einem neuen Gesichtspunkt betrachtet, sondern vor allem auch darum, weil sie uns ermöglicht, Histaminreaktionen zur Untersuchung der Nebenniereninsuffizienz mit heranzuziehen, wie dies bei anderen Zuständen, z.B. beim Wundshock, Verbrennungen, anaphylaktischem Schock und bei Darmintoxikationen bereits vielfach getan worden ist."

Von H a l p e r n und W o o d (132) wurde die Toxizität von Histamin auf normale und nebennierenlose Mäuse studiert. Danach steigert Adrenalektomie die Toxizität des Histamins 100mal. Wird den adrenalektomierten Tieren Cortison injiziert (131), kann man eine leichte Steigerung der Widerstandskraft beobachten. Gibt man aber Adrenalin und Cortison gemeinsam, dann erscheint die Toleranz der Tiere gegenüber Histamin wie bei intakten Tieren, d.h. gegenüber Histamin kann die Wirkung der Adrenalektomie durch Adrenalin und Cortison aufgehoben werden. Nach G r o s s (117) wird die Widerstandskraft adrenalektomierter Tiere gegen Histamin auch durch DOCA zur Normale wiederhergestellt.

Die antagonistische Wirkung des Adrenalins auf Histamin machen

K o m l ó s und F ö l d e s (189) verantwortlich für die gesteigerte Empfindlichkeit adrenalektomierter Ratten gegenüber diesem biogenen Amin. Es fehlt eben bei den nebennierenlosen Tieren die Gegenregulation, wobei nach diesen Autoren Histamin von sich aus eine adrenalinmobilisierende Wirkung besitzt.

Bereits oben wurde über die Eigenschaft des normalen menschlichen und tierischen Serums berichtet, die Aktivität des Histamins zu bremsen, wobei durch Ausschaltungsversuche die Wichtigkeit der Nebenniere eindeutig gezeigt werden konnte. P a r r o t und L a b o r d e konnten beobachten, daß das Serum adrenalektomierter Ratten diese Wirkung, die sie "Histaminopexie" nennen, nicht mehr zeigte. Wurde dann Cortison oder Desoxycortison zugefügt, war die histaminopexische Wirkung wieder vorhanden.

Nach den Untersuchungen von S a r t o r i u s (286) ist einmal die Nebenniereninsuffizienz beim Menschen von einem erhöhten Heparintiter begleitet. Ferner konnte beobachtet werden, daß der Histamingehalt adrenalektomierter Ratten gegenüber intakten Tieren um 30 Prozent erhöht ist. Diese Erhöhung der Histaminkonzentration im Organismus adrenalektomierter Tiere wird von K a r a d y , R o s e und B r o w n e (180) darauf zurückgeführt, daß die Entfernung der Nebennieren von einem Rückgang der Histaminaseaktivität begleitet ist. Zugleich konnte bei adrenalektomierten Ratten eine starke Überempfindlichkeit gegenüber Heparin festgestellt werden.

Den Anstieg des Histamingehaltes der verschiedenen Gewebe nach Adrenalektomie bei der Katze konnte S c h a y e r (295) allerdings nicht feststellen. Sowohl Adrenalin als auch Noradrenalin hemmen die Histidindecarboxylase stark, was nach W e r l e (339) die Ursache für das Ansteigen der von ihm beobachteten Histaminkonzentrationen in den Organen der Ratte sein könnte. Diese Feststellungen können aber nicht bei der Katze z.B. gemacht werden und es scheint so, als ob hier Artunterschiede die maßgebliche Ursache für die so divergierenden Meinungen der Autoren seien.

Von K a r l s o n (178) wurde die Beobachtung gemacht, daß bei adrenalektomierten Tieren eine intensive Entleerung der Organe an Histaminase stattfinde, eine weitere Erklärung für die Beobachtung, daß die Histaminkonzentration in den Geweben ansteigt, da dieses

Ferment den Abbau des Histamins durch oxydative Decarboxylierung bewirkt.

Nach H a l p e r n (130) führt die Injektion von Dextran bei adrenalektomierten Ratten zum Tode. Er nimmt an, daß diese Wirkung des Dextrans auf einer Freisetzung von endogenem Histamin beruht; wurden nämlich mittels Dextran bereits vor der Adrenalektomie die Histaminspeicher entleert, dann vertrugen die adrenalektomierten Tiere das 20- bis 30-fache Dosis Dextran. Der Autor ist der Ansicht, daß dieser Anstieg der Widerstandskraft nur auf die Freisetzung von endogenem Histamin des Gewebes zurückzuführen sei, denn ein Ansteigen des Plasmahistaminspiegels konnte in keinem Falle festgestellt werden. Eine weitere Stütze für diese Ansicht ist die Tatsache, daß Antihistaminica (hier wurde Atosil verwendet) die Widerstandskraft adrenalektomierter Tiere in dem gleichen Ausmaß steigern wie vorher die Behandlung mit Dextran. Jedoch sind beide Behandlungsmethoden nicht imstande, die Widerstandskraft dieser Tiere zur Normale zurückzubringen. Da auf der anderen Seite nun Atosil die Widerstandskraft adrenalektomierter Tiere gegenüber Histamin zum Normalwert zurückführen kann, schließt der Autor, daß bei adrenalektomierten Tieren nach Injektion eines Histaminlockers außer Histamin noch eine oder auch mehrere andere toxische Substanzen freigesetzt werden, welche durch Antihistaminica nicht antagonistisch beeinflußt werden können. Der Autor denkt dabei an die "slow reacting substance", aber auch K^+ könnten daran beteiligt sein, konnte doch beobachtet werden, daß nach Injektion von Dextran der Serum-Kaliumspiegel ansteigt.

Nach H i c k s und W e s t (143) übt die Nebennierenrinde einen Einfluß auf die Konzentrationen des Histamins, aber auch auf die des Serotonins aus. Es wurden Ratten beidseitig adrenalektomiert und vier Tage lang auf einer Standarddiät gehalten. Der einen Gruppe dieser Tiere wurde ferner gewöhnliches Trinkwasser gegeben, der zweiten Gruppe dagegen physiologische Kochsalzlösung. Nach Tötung der Tiere konnte festgestellt werden, daß diejenigen Tiere, welche die Kochsalzlösung erhalten hatten, keinen Anstieg der Histaminkonzentrationen in den Organen zeigten; dagegen waren die Histaminkonzentrationen, welche auf Trinkwasser gehalten worden waren, zwei- bis sechsmal erhöht. Wurde diesen Tieren aber Cortison verabreicht,

konnte kein Anstieg der Histaminkonzentration der Gewebe festgestellt werden, dagegen sogar Absinken unter die Norm. Die Autoren sehen dieses für einen Beweis ihrer These an, daß die Glucocorticoide die Konzentrationen des Gewebshistamins regulieren; es wird angenommen, daß sie die Bildung von Histamin bremsen können. In ähnlicher Weise konnte ein Anstieg der Serotoninkonzentrationen auf das Doppelte des Normalwertes festgestellt werden, und auch hier war Cortison in der Lage, die Normalverhältnisse wieder herzustellen.

Die Ergebnisse dieser Versuche zeigen ferner, daß die Aufnahme von Natrium umgekehrt proportional der Konzentrationen von Histamin und Serotonin im Gewebe ist. "Die Wichtigkeit des Gehaltes an Natrium in der Diät bei Untersuchungen über die Wirkung der Adrenalektomie auf die Konzentrationen von Histamin im Gewebe, wurde bereits dargelegt, aber die Vernachlässigung dieses Hinweises durch spätere Forscher führte zu einander widersprechenden Ergebnissen".

H a l p e r n (131) führt das "Ovomucoid" als besonders wirksamen Histaminlocker an. Diese Substanz ist ein Bestandteil von Eiweiß, es ist darin zu etwa 1 Prozent enthalten. Chemisch ist es ein Glycoproteid mit einem Molekulargewicht von ca. 29.000. Besonders intensiv wirksam ist das Ovomucoid bei Ratten. Hier ruft es eine "anaphylaktoide Reaktion" hervor, mit ausgeprägten Ödemen an den Pfoten und Nase. Die Wirkung dieses Histaminlockers nun wird beträchtlich gesteigert durch Entfernung der Nebennieren.

Die Wirkung aller dieser Histaminlocker wird gesteigert durch intravenöse Injektion. H a l p e r n (131) gibt für Dextran Zahlen an, die den Effekt der Nebennierenentfernung besonders deutlich machen. Danach sind bei intakten Ratten 200 mg Dextran/100 g Körpergewicht nur in den seltensten Fällen tödlich; dagegen sterben 100 Prozent der adrenalektomierten Tiere nach einer Dosis von nur 3 mg/100 g Körpergewicht in weniger als 15 Minuten! Es konnte eine LD_{50} = 1,2 mg/100 g Körpergewicht festgestellt werden.

Ein Beweis dafür, daß es unter anderen Substanzen vor allem das durch die Histaminlocker freigesetzte Histamin ist, welches mit die schweren Symptome bzw. den Tod herbeiführt, ist die Tatsache, daß Phenergan in Dosen von 10 mg/100 g Körpergewicht imstande ist, die sämtli-

chen Wirkungen nach der i.v. Zufuhr von Dextran oder Ovomucoid bei adrenalektomierten Tieren zu hemmen. In Vergleichsversuchen konnten alle mit dem Antihistaminicum behandelten adrenalektomierten Tiere am Leben erhalten werden, während 100 Prozent der nicht mit Phenergan behandelten Tiere starben. Allerdings ist es auch mit noch höheren Dosen Antihistaminicum nicht möglich, die Widerstandskraft solcher nebennierenloser Tiere gänzlich zu normalisieren, ein Beweis dafür, daß die Wirkung der "Histaminlocker" sich eben nicht nur auf die Freisetzung von Histamin allein beschränkt, sondern daß wahrscheinlich noch andere Substanzen freigesetzt werden. Es verbleibt jedoch als Ergebnis aller dieser Beobachtungen, daß die Entfernung der Nebennieren in der Tat eine enorme Empfindlichkeitssteigerung des Organismus gegenüber Histamin nach sich zieht.

Die Antihistaminica als mehr oder weniger spezifische Antagonisten des Histamins sind dagegen imstande, bei adrenalektomierten Tieren den Schock, der nach der Injektion von Histamin entsteht, völlig zu blockieren und, was gegenüber den Histaminlockern von besonderer Bedeutung ist, auch die Widerstandskraft des nebennierenlosen Organismus zu normalisieren (123).

K a r l s o n (178) konnte feststellen, daß nach Adrenalektomie (aber auch nach Hypophysektomie) 70 bis 80 Prozent der extrahierbaren Histaminase aus den Nieren sowie aus der Darmschleimhaut verschwindet. Diese Depletion setzt rasch ein und erreicht schnell den Höhepunkt. Dabei konnte verfolgt werden, auf welchem Weg ein größerer Teil dieses Fermentes den Organismus verläßt: Die Histaminase gerät aus den Nieren bzw. der Darmschleimhaut in die Lymphkanäle, von dort in den Ductus thoracisus und in den Blutstrom. Aus dem zirkulierenden Blut verschwindet die Histaminase rasch. Auf welche Weise, ist bis jetzt noch nicht bekannt. Im Urin konnte nichts gefunden werden. Wie bereits oben erwähnt, tritt nach Hypophysektomie ebenfalls eine Entleerung der Histaminasedepots ein, diese Depletion geht jedoch wesentlich langsamer vor sich. Dagegen erreicht die Entleerung das gleiche Ausmaß wie nach der Adrenalektomie.

Diese Entleerung der Histaminasedepots nach Adrenalektomie und nach Hypophysektomie kann durch Zufuhr von Nebennierenrindenextrakt oder von Cortison verhindert werden. DOCA (= 11-Desoxycorticosteron) ist dagegen wirkungslos. Daraus kann geschlossen werden, daß die

Glucocorticoide für den Stoffwechsel der Histaminase von ausschlaggebender Bedeutung sind. Über den Wirkungsmechanismus allerdings gibt es nur Vermutungen. Manche Forscher nehmen an, daß die Histaminase ein Flavoprotein mit Flavin-adenin-dinucleotid als prosthetischer Gruppe ist. Es könnte dann die Steuerung der Glucocorticoide über eine Beeinflussung dieser prosthetischen Gruppe vor sich gehen.

Von v. Euler (89) wurde die Methode der Adrenalektomie benutzt, um den Ursprung des Noradrenalins und des Adrenalins im Urin festzustellen. Dabei konnte festgestellt werden (die Beobachtungen wurden am Menschen gemacht), daß beiderseitige Entfernung der Nebennieren ein starkes Absinken der Adrenalinausscheidung von 5,4 μg/24 h auf 1,0 μg/24 h im Durchschnitt verursachte. Die Ausscheidung von Noradrenalin dagegen verringerte sich nicht, zeigte vielmehr einen leichten Anstieg von 41 μg/24 h auf 54 μg/24 h im Mittel. v. Euler zieht daraus den Schluß, daß der größte Teil des Adrenalins im Urin aus dem Nebennierenmark selbst stammen muß, während der Ursprung des Noradrenalins im Urin außerhalb der Nebenniere zu suchen ist. Da als größere Quellen lediglich die adrenergischen Nerven in Frage kommen, scheinen diese also der Ursprungsort für das im Urin erscheinende Noradrenalin zu sein.

Über den Einfluß der Nebenniere auf die Zahl der im Blut kreisenden Eosinophilen wurden von Jacobson und Hartling (165) Untersuchungen angestellt. Es wurden für die Versuche Ratten verwendet. Es ergab sich, daß nach Adrenalektomie die Eosinophilenzahl im Blut erhöht wird. Es scheint also, als ob die Nebenniere eine hemmende Wirkung auf die Eosinophilen verursache. Jedoch war diese Wirkung der Adrenalektomie nur von vorübergehender Dauer. Bereits 3 Wochen nach der Operation war die Zahl der Eosinophilen wieder normalisiert. Adrenalin in Dosen von 0,02 mg/100 g Körpergewicht subcutan gegeben, konnte diesen Anstieg der Eosinophilen nicht verhindern, es verursachte ebenso wie ein systematischer Kältestress (die Tiere wurden zwei Stunden lang einer Temperatur von 0 bis + 2 °C ausgesetzt) vielmehr einen weiteren Anstieg. Dagegen konnte mit Noradrenalin keine Wirkung erzielt werden.

Auch Kelemen, Majoros und Janovics (182) konnten ähnliche Beobachtungen über die Wirkung von Adrenalin bei

adrenalektomierten Ratten machen. Auch sie sahen, daß Adrenalin einen zusätzlichen Anstieg der Eosinophilen verursachte.

Alle diese Versuchsergebnisse scheinen darauf hinzudeuten, daß die Wirkung des Adrenalins in intakten Tieren, eine Eosinopenie zu erzeugen, wesentlich von dem Vorhandensein auch der Nebennierenrinde abhängig ist.

Allerdings sind diese Beobachtungen nicht ohne Widerspruch geblieben. L l o y d (209) konnte nämlich im Gegensatz zu den vorigen Ausführungen beobachten, daß auch eine totale Entfernung der Nebennieren den Eosinophilensturz nach Adrenalin nicht verhindern kann. Somit scheint der Abfall der Eosinophilen im strömenden Blut nicht unbedingt nur von einer intakten Nebennierenrinde abhängig zu sein, auch das Nebennierenmark bzw. sein Hormon nach Ausschaltung der Nebennierenrinde kann diesen Depressionseffekt ausüben.

Es muß allerdings betont werden, daß auch nach den Untersuchungen von J a c o b s o n und H a r t l i n g (165) der Effekt der Adrenalektomie auf die Eosinophilen zeitlich beschränkt ist, wie bereits oben erwähnt, und auch diese Autoren konnten 2 bis 3 Monate nach der Entfernung der Nebennieren durch die Injektion von 0,02 mg Adrenalin/100 g Körpergewicht bei Ratten wieder einen Eosinophilensturz erzielen.

Daß die Zufuhr von Adrenalin einerseits die ACTH-Konzentration im Blut vermehrt, umgekehrt aber Adrenalin bei adrenalektomierten Ratten den ACTH-Blutspiegel herabsetzt, wird von L o n g (214) folgendermaßen erklärt: Adrenalin könnte einen doppelten Effekt auf das Hypophysen-Nebennieren-System haben. Einmal steigert es die Nebennierenrindeninkretion durch Freisetzung von ACTH. Dann aber steigert es den Intermediärstoffwechsel und führt sekundär zu einem verstärkten Bedarf bzw. Verbrauch von Nebennierenrindenhormonen. Auf diese Weise wird in der Bilanz keine Konzentrationserhöhung an Nebennierenrindenhormonen im Blut angetroffen, trotzdem vermehrt gebildet wurde.

Literaturverzeichnis

1) Acheson, G.M. u. Moe, G.K.: J. Pharmacol. (Am.) 87, 220 (1948)

2) Acheson, G.H. u. Pereira, S.A.: J. Pharmacol. (Am.) 87, 273 (1948)

3) Adams-Ray, J.: I. Int. Tagung über Thrombose u. Embolie, Basel 1954

4) Anderson, N. u. Fawcett, B.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 74, 768 (1950)

5) Anfinsen, C.B., Boyle, E. u. Brown, R.K.: Science 115, 583 (1952)

6) Antalóczy, Z.: Zschr. inn. Med. 10, 443 (1955)

7) Aronson: Berl. klin. Wschr. 49, 641 (1912)

8) Artunkal, S.S., Önen, K.H. u. Görpe, A.: J. Clin. Endocrinol. 13, 1122 (1953)

9) Arunlakohana, O.: Proc. Physiol. Soc. (1953) 47-48

10) Arunlakohana, O., Mongar, J.L. u. Schild, H.O.: J. Physiol. (1954) 123, 32

11) Asboe-Hansen, G.: Acta Dermato-Venereolog. 30, 338 (1950)

12) Astrup u. Steenshol f: Acta Pharm. Tox. 3, 330 (1947)

13) Auinger, W. u. Mannheimer, E.: Klin. Wschr. 31, 595 (1953)

14) Bänder, A.: Dtsch. med. Wschr. 84, 996 (1959)

15) Barcroft, H., Gaskell, P., Shepherd, J.T. u. Whelan, R.F.: J. Physiol. 123, 443 (1954)

16) Barger, G.: "The Simpler Natural Bases", Monographs on Biochemistry. Longmans, Green u. Co., London 1914

17) Barger u. Dale: zit. Doerr, R.: Erg. Hyg. 5, 71 (1922)

18) Bartosch, R., Feldberg, W. u. Nagel, E.: Pflüg. Arch. ges. Physiol. 230, 129 (1932)

19) Baur u. Staub: Helv. physiol. acta 1949, 7, C 39

20) Baur, H. u. Staub, H.: Helv. Physiol. Acta 7, 482 (1949)

21) Bein, H.J.: Experientia IX/3, 107 (1953)

22) Beller, F.K.: Ärztl. Forsch. 8, 243 (1954)

23) Benditt, Wong, Aron, Roeper: Proc. Soc. exp. Biol. 90 (1955) 303

24) Bernsmeier, A.: Die chemische Blockierung des adrenergischen Systems am Menschen. Wien, Springer-Verlag 1954

25) Bernsmeier, A., Esser, H. u. Becker, J.: Ztschr. f. d. ges. Med. 121, 430 (1953)

26) Bernsmeier, A., Esser, H. u. Lorenz, B.: Med. Klin. 46, 1236 (1951)

27) Bertler, A., Carlsson, A. und Rosengren, E.: Naturwissenschaften 23, 521 (1956)

28) Bert, C.H.: J. Physiol. 67, 256 (1929)

29) Bhattacharya u. Lewis: Brit. J. Pharmacol. 11 (1956) 202

30) Biedl u. Kraus: zit. Feldberg, W. u. Schilf, E.: Histamin, Berlin 1930

31) Biermann, H.R., Byron, R.L., Kelly, K.H., Petraki, N.L.: Blood (1951) 6, 770

32) Bircher, R. u. Schalch, W.R.: Helv. Physiol. Acta 6, 813 (1948)
33) Blaschko, H., Hagen, P. u. Welch, A.D.: J. Physiol. (1955) 129, 27
34) Blaschko, H.: Brit. Med. Bull. 13, 162 (1957)
35) Blaschko, H.: Klin. Wschr. 35, 1097 (1957)
36) Bock, K.D. u. Müller, H.: Klin. Wschr. 34, 318 (1956)
37) Born, G.V.R. u. Hornykiewicz, O.: Proc. Physiol. Soc. 30, P (1957)
38) Braunsteiner, Pakesch und Vetter: Wien. klin. Wschr. (1951) 359
39) Brodie, B.B. u. Chore, P.A.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 66, 631 (1957)
40) Brown, W.D.: Quart. J. Exper. Physiol. 37, 75 (1952)
41) Brown, W.H., Brauch, F. u. Rein, H.: Zschr. Biol. 96 (1935) 42
42) Bucher, K.: Helv. Physiol. Acta 7, 315 (1949)
43) Burger, M.: Naunyn-Schmiedebergs Archiv exp. Path. Pharmakol. 230, 489 (1957)
44) Burkl, W.: Wien. klin. Wschr. 64, 411 (1952)
45) Burn, J.H. und Dale, H.H.: J. Physiol. 61, 185 (1926)
46) Burstein, M.: Arch. int. Pharmacodyn. 101, 285 (1955)
47) Burstein, M.: zit. Winterstein, A.: Medizinische 590 (1956)
48) Burstein u. Panot: Soc. Biol. 143, 1556 (1949)
49) Callingham, B.A. u. Mann, M.: Nature, 182, 1020 (1958)
50) Camanni, F., Losanna, O. u. Molinatti, G.M.: Experientia 14/6, 199 (195
51) Cannon, W.B. u. Gray, H.: Amer. J. Physiol. 34, 243, 250 (1914)
51a) Cannon, W. u. Mendenhall, W.: Amer. J. Physiol. 34, 225 (1914)
52) Carlsson, A. u. Hillarp, N.A.: Kungl. Fysiograf. Sällsk. Lund Förhandlingar 26, 90 (1956)
53) Carlsson, A., Rosengren, E., Bertler, A. u. Nilsson, J.: zit. Garattini u. Ghetti, V.: Psychotropic Drugs. Elsevier. Publishing Company Amsterdam 1957
54) Cass, R., Heed, K.W., Riley, J.F., Stroud, S.W. u. West, G.B.: Proc. Physiol. Soc. 47 P (1954)
55) Chambers u. Thompson: J. Inf. Dis. 37, 229 (1925)
56) Chargaff, E. u. Olson, K.B.: J. Biol. Chem. 122, 153 (1937)
57) Charles u. Scott: zit. Jaques, L.B., Monkhouse, F.C. u. Stuart, M.: J. Physiol. (1949) 109, 41
58) Chess, Portmann, Russel u. Ensor: zit. v. Euler, U.S.: Noradrenaline. Chemistry, Physiology, Pharmacology and Clinical Aspects. Springfield/ Illinois 1956
59) Chwalla, R.: I. int. Tagung über Thrombose u. Embolie, Basel 1954
60) Cochram, J.B., Watson, R.D., Reid, J.: Brit. med. J. 19, 1 (1950)
61) Code, C.F. u. Mitchell, R.G.: J. Physiol. (1957) 136, 449
62) Constantini, A. u. Tutori, M.: Soc. ital. Biol. spez. 27, 991 (1951)
63) Conway, J.: Proc. Physiol. Soc. 33, P (1954)

64) Credner, K. u. Krüger, K.: Arch. exp. Path. Pharmakol. 216, 310 (1952)
65) Dale, H.H.: J. Physiol. 34, 163 (1906)
66) Dale, H.H.: Brit. J. exp. Med. 1, 103 (1920)
67) Dale, H.H., Lancet 216, 1285 (1929)
67a) Dale, H.H.: Brit. Med. J. 2, 281 (1948)
68) Dale u. Laidlaw: J. Physiol. 52, 355 (1918/1919)
69) Dale u. Richards: J. Physiol. 52, 110 (1918)
70) Degos, R. u. Cottenot, F.: Presse méd. 61, 53, 1094 (1953)
71) Doepfner, W. u. Cerletti, A.: Int. Arch. Allergy 10, 348 (1957)
72) Domenjoz, R.: Arch. exp. Path. Pharmacol. 225, 14 (1955)
73) Donzelot, E. u. Kaufmann, H.: La Presse méd. 76, 60, 1619 (1952)
74) Dorberg, Elliot u. Kurigama: J. of biol. Chem. 34 (1918), 299
75) Dragstaedt, C.A.: J. Allergy 26, 287 (1955)
76) Dragstaedt u. Gebauer-Fuelnegg: zit. Schild, H.O.: Ciba-Foundation-Symposium on Histamine London 1956
77) Dragstaedt, C.A., Wells, J.A. u. Rocha e Silva, M.: Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 51, 191 (1942)
78) Dunlop: J. Physiol. 81, 2 Proc. (1934)
79) Edlbecker, S. u. Leuthardt, F.: Lehrbuch d. physiol. Chem. 11. Aufl. Wlten de Gruyten u. Co. 1954 Berlin
80) Ehrlich, P.: Arch. mikroskop. Anat. 13, 261 (1877)
81) Eichholtz, F.: Lehrb. d. Pharmakol. Springer Verlag 1957, Berlin-Göttingen-Heidelberg
82) Eichler, O.: Naunyn-Schmiedebergs Archiv 187, 429 (1937)
83) Eichler, O. u. Barfuss, F.: Arch. exp. Path. Pharmakol. 195, 245 (1940)
84) Eichler, O. u. Speda, G.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 195, 152 (1940)
85) Elmadjian, F., Hope, J.M. u. Lamson, E.T.: J. Clin. Endocr. 17, 1957, 608
86) Eränkö, O.: Endocrinology 57, 363 (1955)
87) Erspamen: zit. Hegglin, R.: Differentialdiagnose innerer Krankh. 6. Aufl. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1959
88) v. Euler, U.S.: zit. Malorny, G.: Dtsch. med. Jorn. 4, 29 (1953)
89) v. Euler, U.S.: Noradrenaline. Chemistry, Physiology, Pharmakology and Clinical Aspects. Springfield /Ill. 1956
90) v. Euler, U.S.: Triangel - Wiss. Mitteilg. d. Sandoz A.G. 6, 101 (1954)
91) v. Euler, U.S. u. Hellner, S.: Acta Physiol. Scand. 22, 161 (1951)
92) v. Euler, U.S., Luft u. Sundin, R.: Acta Physiol. Scand. 34, 169 (1955)
93) Fabinyi, M. u. Szebehelyi, J.: Nature 163, 533 (1949)
94) Feldberg, W. u. Schilf, E.: Histamin. Springer-Verlag Berlin 1930
95) Feldberg u. Smith: Brit. J. Pharmacol. 8, 406 (1953)
96) Feldberg, W. u. Talesnik, J.: J. Physiol. (1953) 120, 550
97) Ferrari, W. u. Costa, E.: Riv. Clin. med. 49, 114 (1949)

98) Flaschenträger, B. u. Lehnartz, E.: Lehr- u. Handbuch d. Physiol. Chemie. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954

99) Fleckenstein, A., Günther, H. u. Winkler, H.J.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 214, 38 (1951)

100) Frick, R.: Acta haematol. 4, 97 (1950)

101) Friedberger u. Mitarb.: Z. Immun. Forsch. 49, 641 (1912)

102) Friedländer, M.: Wiss. Beiblatt z. Materia Medica Nordmark Nr. 17, März 1956

103) Fröhlich u. Pick: Arch. exp. Path. 71, 23 (1913)

104) Gaddum, J.H. u. Goodwin, L.G.: J. Physiol. 105, 357 (1947)

105) Ganter u. Schretzenmayr: Arch. f. exp. Path. 147, 123 (1929)

106) Gerharducci, D.: Boll. Soc. ital. Biol. spec. 27, 591 (1951)

107) Gerö, S., Perényi, L., Jacob, M. u. Gács, J.: Klin. Wschr. 35,939 (1957)

108) Gibian, H.: Mucopolysaccharide und Mucopolysaccharidasen. Wien 1959

109) Gitter, A. u. Heilmeyer, L.: Taschenbuch klin. Funktionsprüfungen. VEB Gustav Fischer Verlag Jena 1958

110) Glick, D. u. Sylvén, B.: Science 113, 388 (1951)

111) Godlowsky, Z.Z.: Wien. med. Wschr. 1034 (1933)

112) Godlowski, Z.Z.: Brit. med. Jorn. 854 (1951)

113) Gofman, J.W. u.a.: Science 111, Circulation 2 (1950)

114) Goldenberg u. Mitarb. (1948): zit. Hökfelt, B. u. Maclean, J.: Acta Physiol. Scand. 21, 258 (1950)

115) Gordon, R.S.: J. Clin. Invest. 34, 477 (1955)

116) Grabfield, G.: Amer. J. Physiol. 42, 46 (1917)

117) Gross, F.: Helv. physiol. acta 6, 114 (1948)

118) Gross, F. u. Stricken, E.: Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 8, 358 (1950)

119) Gross, F., Tripod, J. u. Meier, R.: Schweiz. med. Wschr. 81, 352 (1951)

120) Grund, G.: Ärztl. Prax. V/43 (1953)

121) Guerra, F.: Science 103, 686 (1946)

122) Guggenheim, M.: Die biogenen Amine und ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie des pflanzlichen und tierischen Stoffwechsels. 4. Aufl. 1951, S. Karger, Basel-New York

123) Haas, H.: Histamin und Antihistamine. Editio Cantor, Aulendorf, 1951

124) Haas, H.: Histamin und Antihistamine.Editio Cantor, Aulendorf, 1952

125) Haas, H.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 197, 161 (1940)

126) Haas, H.: Arzneim.Forsch. 9, 567 (1959)

127) Härtfelder, G., Kuschinsky, G. u. Mosler, K.H.: Experientia XIV/6, 215 (1958)

128) Hahn, L. u. Frank, E.: Acta chem. scand. 7, 806 (1953)

129) Haley, T. u. Skolarsky, F.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 76, 299 (1951)

130) Halpern, B.N.: zit. Schayer, R.W.: Ciba-Foundation-Symposium on Histamine. London 1956

131) Halpern, B.N.: Ciba-Foundation Symposium on Histamine, London 1956

132) Halpern u. Wood: zit. Code, C.F.: Ciba-Foundation Symposium on Histamine. London 1956

133) Halse, T.: Dtsch. Gesundheitswesen 23, 713 (1946)

134) Halse, T.: Heparin und Heparinoide. S. Hirzel Verlag Stuttgart 1950

135) Hardegg, W. u. Maass, W.: Dtsch. Physiol. Ges., 21. Tag. Heidelberg 1954

136) Hashimoto: J. Pharmacol. 25, 381 (1925)

137) Hauschild, F.: Pharmakologie u. Grundlagen der Toxikologie. Thieme-Verlag Leipzig 1956

138) Hawkins, D.F.: Brit. J. Pharmacol. 10, 230 (1955)

139) Hawkins, D.F. u. Rosa, L.M.: Ciba Foundation Symposium on Histamine. London 1956

140) Heinzel, F., Matthes, K., Mechelke, K. u. Nurzen, E.: Cardiologia (1952) 743, 21

141) Herrold, E.A., Cameron, A., Earl, A., Roth, F., Smith, J., Smith, N., Sorensen, E., Craver, B.N.: Fed. Proc. (Am.) 8, 302 (1949)

142) Herter u. Richards: The medical news 201 (1902)

143) Hicks, R. u. West, G.B.: Nature 182, 401 (1958)

144) Hildebrandt, F.: Naunyn-Schmiedebergs Archiv. 197, 148 (1940)

145) Hillarp, N.A. u. Hökfelt, B.: Endocrinology 55, 255 (1954)

146) Hillarp, Lagerstedt u. Nilson: Acta Physiol. Scand. 29, 251 (1953)

147) Hissard, R., Moncourier, L. u. Jaquet, J.: Bull. Acad. Nat. Med. 10.7.51

148) Högberg, B. u. Hillarp, N.A.: Kungl. Fysiograf. Sällste i. Lund Förhandl. 26 (1956), 117

149) Hökfelt, B. u. MacLean, J.: Acta Physiol. Scand. 21 (1950) 258

150) Höland, K.: Arch. int. Pharm. Ther. 105 (1956) 429

151) Hoffmeister, K.: Inaug. Diss., Halle 1952

152) Holmgren, H.: Acta anatomica 1, 40 (1946)

153) Holmgren, Wilander u. Jaques: Zschr. mikr. anat. Forsch. 42, 279 (1937)

154) Holtz, P.: Dtsch. med. Wschr. 83, 681 (1958)

155) Holtz, P.: Klin. Wschr. 28, 145 (1950)

156) Holtz, P.: Ztschr. ges. inn. Med. 6, 65 (1951)

157) Holtz, P., Balzer, H., Westermann, E. u. Wezler, E.: Arch. exp. Path. Pharmacol. 231, 333 (1957)

158) Holtz, P., Balzer, H. u. Wermmann, E.: Arch. exp. Path. Pharmacol. 231, 361 (1957)

159) Holzbauer, M. u. Vogt, M.: Proc. Physiol. Soc. 32 P (1954)

160) Hougie, C.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 98, 130 (1958)

161) Huguenard u. Cahn: zit. Perlick, E.: Antikoagulantien. Leipzig 1957

162) Hunter, J.D., Bayliss, R.J.S. u. Steinbeck, W.: Lancet 6870, 884 (1955)

163) Hunter, R.B., MacGregor, A.R., Shepherd, D.M. u. West, G.B.: Proc. Physiol. Soc. 11 P (1952)

164) Huttrer, Ch.P.: Experientia V, S. 53 (1949)

165) Jacobson, T. u. Hartling, H.: Acta endocrinol. 15, 265 (1954)

166) Jamasakitt u. Tabasaka, K.: Acta Med. Okayama 11, 290 (1957)

167) Jancoó: Nature 160, 227 (1947)

168) Jaques, L.B., Bell, J.H. u. Cho, M.H.: I. Int. Tagung Thrombose u. Embolie. Basel 1954

169) Jaques, L.B., Monkhouse, F.C. u. Stewart, M.: J. Physiol. (1949) 109, 41

170) Jaques, L.B. u. Waters, E.T.: J.Physiol. 99, 454 (1941)

171) Jorpes, J.E.: Heparin in the Treatment of Thrombosis. London: Oxford University Press 1946

172) Jorpes, E., Holmgren, H. u. Wilander, O.: Ztsch. mikr. anat. Forsch. 42, 279 (1937)

173) Joyce, D.: Nature 4633, 463 (1958)

174) Jürgens, J.: Zschr. ges. inn. Med. 3, 272 (1948)

175) Jürgens, R.: Thrombose u. Embolie. Hamburger Symposion. Thieme Verlag Stuttgart 1954

176) Jürgens, R. u. Bächtold, H.P.: zit. Stüder, A. u. Reber, K.: Rheumatismus als Problem der experimentellen Medizin. Steinkopff-Verlag Darmstadt 1959

177) Jung, M.: Diss. München in Vorbereitung

178) Kahlson, G.: Ciba-Foundation Symposium on Histamine. London 1956

179) Kahlson, G.: zit. Schayer, R.W.: Ciba-Foundation Symposium on Histamine London 1956

180) Karady, S.B., Rose u. Browne, J.S.L.: Amer. J. Physiol. 130, 539 (1940)

181) Kark, R.M. u.Muehrcke, R.C.: Lancet 1, 1189 (1952)

182) Kelemen, E., Majoros, M. u. Janovics, T.: Brit. Med. Journ. 1391 (1951)

183) Kellaway, C.H. u. Trethewie, E.R.: Quart. J. exp. Physiol. 30, 121 (1940)

184) Keller, R.: 1. Int. Tagung über Thrombose u. Embolie. Basel 1954

185) Killian: Arch. exp. Path. Pharmakol. 108, 255 (1925)

186) Koch, W.: Hippokrates 24, 698 (1953)

187) Köhler, H., Loll, H. u. Schröer, H.: Klin. Wschr.31, 616 (1953)

188) Koller, F. u. Fritschy, W.: Helv. Med. Acta 3, 263 (1947)

189) Komlòs, E. u. Földes, I.: Arch. exp. Path. Pharmakol. 234, 26 (1958)

190) Konschegg, T.: Wien. klin. Wschr. 53, 269 (1940)

191) Kontis, N.: Diss. München in Vorbereitung

192) Konzelt, H. u. Rothlin, E.: Experientia IX/11, 405 (1953)

193) Kratochvil, M., Cerny, H., Minar, J. u. Payer, J.: Ztschr. ges. exp. Med. 131, 466 (1959)

194) Kroneberg, G.: Planta Medica 5, 156 (1957)

195) Kroneberg, G. u. Schümann, H.J.: Arch. exp. Path. Pharmakol. 231, 349 (1957)

196) Kühnau: Endocrinium und Nervensystem. 5. wissenschaftl. Koll. der Weserberglandklinik 1954

197) Kulonen, E.: Ann. Med. exp. Biol. Fenn. 30, 267 (1952)

198) Kuschinsky, G.: Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung. 2. Aufl. Georg Thieme Verlag Stuttgart. 1958

199) Kuschinsky, G., Hille, V. u. Emmerich, R.: Klin. Wschr. 30, 421 (1952)

200) Kuschinsky, G., Hille, V. u. Schimanek, H.: Klin. Wschr. 30, 421 (1952)

201) Kurdke, H.J. u. v. Fiffurth, H.: Klin. Wschr. 36, 773 (1958)

202) Kwiatkowski: zit.: Malorny, G.: Dtsch. med. Journ. 4, 29 (1953)

203) La Barre: C. r. Soc. Biol. Paris 94, 779 (1926)

204) Labonit, H. u. Huguenard, P.: Pratique de C'hibernothérapie en chirurgie et en médecine. Masson et Cie, Paris 1954

205) Laves u. Thoma: Klin. Wschr. 95 (1950)

206) Lecomte: Arch. int. Pharm. 83, 288 (1950)

207) Lewis, T.: The blood vessels of the human skin and their responses. London 1927

208) Llosa u. Houssay, B.A.: C. r. Soc. Biol. Paris 83, 1358 (1920)

209) Lloyd: zit. Mathies, H.: Pharmazie, 12, 1 (1957)

210) Löfgren, L.B.: Eyperientia V/10, 409 (1949)

211) Löwenthal, J. u. Gagnon, A.: Science 105, 618 (1947)

212) Löwenthal, J. u. Gagnon, A.: Can. J. Res. 26 E, 20⁰ (1948)

213) Loewi u. Gettwert: Pflügers Arch. 158, 29 (1914)

214) Long, C.N.H. Ann. Rev. of Physiol. 18, 409 (1956)

215) Lukas, G.H.W.: Amer. J. Physiol. 77, 114 (1926)

216) Lyttleton, J.W.: Biochem. J. 58, 15 (1954)

217) Lyttleton, J.W.: Biochem. J. 58, 8 (1954)

218) MacIntosh, F.C.: Ciba Foundation Sympesium on Histamine. London 1956

219) MacIntosh, F.C. u. Paton, W.D.M.: J. Physiol. 109, 190 (1949)

220) Malorny, G.: Dtsch. med. Journ. 4, 29 (1953)

221) Marbet, R., Studer, A. u. Winterstein, A.: I. Int. Tagung über Thrombose u. Embolie, Basel 1954

222) Mathies, H.: Arbeit im Manuskript

223) Mathies, H.: Zschr. Rheumaforsch. 18, 205 (1959)

224) Mathies, H.: Pharmazie 14, 429 (1959)

225) Mathies, H.: Zschr. Rheumaforsch. 18, 308 (1959)

226) Mathies, H.: Zschr. ges. exp. Med. 131, 118 (1959)

227) Mathies, H.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 65. Kongr. 1959

228) Mathies, H.: Arzneimittelforsch. 8, 233 (1958)

229) Mathies, H.: Ärztl. Forsch. 12, 87 (1958)

230) Mathies, H.: Arch. int. pharmacodyn. CXXIII, 334 (1960)

231) Mathies, H., Biechele, I. u. Hartmann, M.: Ärztl. Forsch. 14, 160 (1960)

232) Mathies, H., Glück, A., Poulantzas, J. u. Schmidt, D.: Med. exp. 1, 64 (1959)

233) Mathies, H. u. Jankowski, A.: Klin. Wschr. 35, 892 (1957)

234) Mathies, H., Oestreich, G. u. Schwalbach, K.: in Vorbereitung

235) Mathies, H. u. Schlierf, G.: in Vorbereitung

236) Mathies, H. u. v. Werther, G.: Zschr. angew. Bäder-Klimahk.5,503 (1958)

237) Mathies, H. u. v. Werther, G.: Arzneimittelforsch. 9, 576 (1959)

238) Maxein, H.: Diss. München 1959

239) Maxwell, R.A., Plummer, A.J., Osborne, M.W. u. Ross, S.: J. Pharmacol. exp. Therap. 116, 1 (1956)

240) Mayer u. Kull: zit. Huttrer, Ch.P.: Experientia 5, 53 (1949)

241) McDermott, M.V., Fry, E.G., Brobeck, J.R. u. Long, C.N.H.: Yale J. Biol. Med. 23, 52 (1950)

242) McIntire, F.C.: Ciba Foundation Symposium on Histamine. London 1956 S. 170

243) McIntire, F.C.: Ciba Foundation Symposium on Histamine. London 1956 S. 416

244) Mechelke, K. u. Nusser, E.: Arch. exp. Path. Pharmakol. 224, 149 (1955)

245) Meder, H.: Diss. München in Vorbereitung

246) Meier, R. u. Bein, H.J.: Bull. Schweiz. Akad. d. med. Wissensch. 6, 209 (1950)

247) Mellanby: zit. Jaques, L.B., Bell, J.H. u. Cho, M.H.: I. Int. Tagung über Thrombose und Embolie, Basel 1954

248) Meythaler, F. u. Kühnlein, E.: Ärztl. Forsch. 5, 273 (1955)

249) Miller, W.H. u. Dessert, A.M.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 52, 167 (1949)

250) Mirkin, B.L.: Nature 182, 113 (1958)

251) Møller, K.O.: Pharmakologie. Basel 1958

252) Monger, J.L. u. Schild, H.O.: J. Physiol. 118, 461 (1952)

253) Monkhouse, F.C.: Amer. J. Physiol. (im Druck)

254) Munro, A.F.: J. Physiol. 118, 171 (1952)

255) Muscholl, E.: Klin. Wschr. 37, 217 (1959)

256) Muscholl, E. u. Vogt, M.: Proc. Physiol. Soc. 7 P (1957)

257) Neumann, W. u. Stracke, A.: Arch. exp. Patz. Pharmakol. 213, 8 (1951)

258) Newman, J.K., Berenson, G.S., Mathews, M.B., Goldwasser, E. u. Dortman, A.: J. Biol. Chem. 217, 31 (1955)

259) Okinaka u. Mitarb.: zit. Hartling, H. u. Björkesten, G.: Acta Endocrinol. 22, 166 (1956)

260) Osten, W.: Ärztl. Wschr. 11, 152 (1956)

261) Ottis, K., Davis jr. J.E., Green, H.D., Denison, A.B., Halland, L., Sacton, J.: Amer. J. Physiol. 189, 599 (1957)

262) Parrot, J.L. u. Laborde, C.: Ciba Foundation Symposium on Histamine. London 1956, S. 52

263) Parrot, J.L. u. Laborde, C.: C. R. Soc. biol. 145, 1047 (1951)

264) Paton, W.D.M.: Ciba Foundation Symposium on Histamine, London 1956,S.59

265) Pekkainen u. Pitkänen: Scand. Journ. of Clin. and Lab. invest. 7, 1 (1955)

266) Pellerat, J. u. Murat, M.: C. r. Soc. Biol. 140, 297 (1946)

267) Pelloja, M.: Lancet I, 233 (1952)

268) Perlick, E.: I. Int. Tagung über Thrombose u. Embolie, Basel 1954

269) Perlick, E.: Antikoagulantien. VEB Georg Thieme Verlag Leipzig 1957

270) Perlick, E.: Estratto della Rivista "Plasma" 1953 - Anno I, No. 2, S.

271) Plummer, A.J., Earl, A., Schneider, J.A., Trapold, J. u. Barret, W.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 59, 8 (1954)

272) Popielski: Pflügers Arch. 178, 214 (1920)

273) Portmann, A.F. u. Holden, W.D.: J. Clin. Invest. 28, 1451 (1949)

273a) Quick, A.J.: Physiol. Rev. 24, 297 (1944)

274) Reiss, M. u. Mitarb.: Nature 168, 206 (1951)

275) Reuse, J.J.: Ciba Foundation Symposium on Histamine. London 1956.S.150

276) Riechert, W.: Arch. exp. Path. Pharmakol. 212, 321 (1951)

277) Riley, J.F.: Ciba-Foundation Symposium on Histamine. London 1956

278) Riley, J.F. u. West G.B.: J. Physiol. 120, 528 (1953)

279) Ritzel, G., Hurzinger, W.A. u. Staub, H.: Eyperientia XIV/6, 205(1958)

280) Rocha e Silva, M.: Triangel-Sandoz-Ztschr. f. Med. Wissensch. 3,1(1957)

281) Roche, M., Thom, G.W., Hills, A.G.: New Engl. J. Med. 242, 307 (1950)

282) Rühl, A.: Neunyn-Schmiedebergs Archiv 145, 255 (1929)

283) Sarre, H.: Dtsch. med. Wschr. 50 (1948)

284) Sarre, H.: Dtsch. med. Wschr. 79, 1713 (1954)

285) Sarre, H.: Dtsch. med. Wschr. 79, 1940 (1954)

286) Sartorius, H.: I. Int. Tagung über Thrombose u. Embolie, Basel 1954

287) Sartorius, H., Sene, H., Knacke, R. u. Wieland, Chr.: Klin. Wschr. 32, 377 (1954)

288) Sawyer, C.H. u. Parkerson, G.R.: Fed. Proc. 10, 119 (1951)

289) Sayers, G. u. Sayers, M.: Endocrinology 40, 256 (1947)

290) Sayers, G. u. Sayers, M.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 50, 522 (1949)

291) Scalabrino, R.: Materia Medica Nordmark 8/3, 121 (1956)

292) Scalabrino, R.: zit. Winterstein, A.: Medizinische 590 (1956)

293) Schauer, A. u. Werle, E.: Ztschr. ges. exp. Med. 131, 100 (1959)

294) Schaumann, W.: Arch. exp. Path. Pharmakol. 233, 112 (1958)

295) Schayer, R.W.: Ciba Foundation Symposium on Histamine. London 1956

296) Schild, H.O.: Ciba Foundation Symposium on Histamine. London 1956

297) Schiller u. Rorik: Zit. v. Euler, U.S.: Noradrenaline. Spriengfield 1956

298) Schlierf, G.: Inaug. Diss. München 1959

299) Schoen, R. u. Tischendorf, W.: Krankheiten d. Knochen, Gelenke u. Muskeln. Handbuch d. inn. Med. IV. Aufl., 6. Bd., 1. Teil Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954

300) Schümann, H.J.: Proc. Physiol. Soc. 8 P (1957)

301) Schuppli: Dermatologica 96, 6 (1948)

302) Schwarz, E., Usteri, C. u. Koller, F.: Acta Haematol. 4, 148 (1950)

303) Seegers, W.H.: I. Int. Tagung über Thrombose u. Embolie, Basel 1954

304) Seifter, J.P., Baeder, D.H. u. Begany, A.J.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 72, 277 (1949)

305) Seifter, J., Ehrich, W.E., Begany, A.J. u. Hyduma, C.M.: Fed. Proc. 8, 331 (1949)

306) Selye, H.: Einf. in die Lehre vom Adaptionssyndrom, Georg Thieme-Verlag Stuttgart 1953

307) Silver, M.: Proc. Physiol. Soc. 45 P (1954)

308) Shore, P.A., Pletscher, A., Tomisch, E.G., Carlsson, A., Kuntzmann, R. u. Brodie, B.B.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 66, 609 (1957)

309) Smith, M.: J. Pharmacol. 34, 239 (1928)

310) Smith, R.W., Margules, R.R., Breman, M.J. u. Monto, R.W.: Science 112, 295 (1950)

311) Snellman, O., Jensen, R. u. Sylvén, B.: Biochim. biophys. Acta. 7, 98 (1951)

312) Soehring, K. u. Frahm, M.: Klinik d. Gegenwart, 8. Bd. 1959

313) Spinelli: zit. Schild, H.O.: Ciba Foundation Symposium on Hinstamine. London 1956

314) Staub, H.: Experientia II/I, 29 (1946)

315) Staub, H.: Schweiz. med. Wschr. 76, 818 (1946)

316) Steensholt: Acta pharm. et toxicol. 1949, 5, 29

317) Stoker, S.B. u. Pollard, J.: Proc. Physiol. Soc. 36 P (1954)

318) Studer, A. u. Reber, K.: Rheumatismus als Problem der exp. Med. Steinkopff Verlag Darmstadt 1959

319) Taubert, M.: Ztschr. ges. inn.Med. 6, 758 (1951)

319a) Taubert, M.: Tuberkulosearzt 6, 132 (1952)

320) Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. II. Aufl., herausg. v. Zöllner, N. 1957, Georg Thieme-Verlag Stuttgart

321) Thorn, G.W.: Amer. J. Med. 14, 139 (1953)

322) Tischendorf, W. u. Hartmann, F.: Acta haematol. 4, 374 (1950)

323) Tocantins, L.M.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 54, 94 (1943)

324) Trendelenburg, U.: Ciba Foundation Symposium on Histamine. London 1956

325) Zusammenfassung "Antihistaminica mit Antiserotoninwirkung" in Triangel-Sandoz- Ztschr. f. med. Wissensh. 3, 289 (1958)

326) Tripod, J. u. Meier, R.: Arch. exp. Path. Pharmakol. 232, 470 (1958)

327) Tuchmann-Duplessis: Presse méd. 64, 2189 (1956)
328) Vodopivec, M. u. Jelavic, N.: Acta haematol. 4, 363 (1950)
329) Vogt, M.: J. Physiol. 123, 451 (1954)
330) Vogt, M.: J. Physiol. 118, 588 (1952)
331) Vogt, M.: Brit. med. Bull. 13, 166 (1957)
332) Velden, v. d. R.: Münch. med. Wschr. 4, 184 (1911)
333) Vosburgh, Ch.H. u. Richards, A.N.: Amer. J. Physiol. 9, 34 (1903)
334) Wada, Fuzil, Sibuta u. Sakurai: Endocrinol. 26, 1107 (1940)
335) Waser, P. u. Keller, R.: Helv. physiol. Acta 12, 94 (1954)
336) Weidmann, H. u. Møller, E.: Arch. exp. Path. Pharmakol. 220, 465 (1953)
337) Weissbecker, L. u. Hitzelsberger, A.: Klin. Wschr. 31, 288 (1953)
338) Weissbecker, L. u. Schröter, A.: Acta endocrinol. 15, 66 (1954)
339) Werle, E.: zit. Schayer, R.W.: Ciba-Foundation-Symposium on Histamine. London 1956
340) Werle, E. u. Amann, R.: Naturwissenschaften 42, 583 (1955)
341) Werres, M.: Diss. München in Vorbereitung
342) West, G.B.: Ciba Foundation Symposium on Histamine. London 1956
343) Westphal: zit. Konschegg, T.: Wien. klin. Wschr. 53, 269 (1940)
344) Whelan, R.F.: J. Physiol. 118, 575 (1952)
345) Whelan, R.F.: Ciba Foundation Symposium on Histamine. London 1956
346) Wilander, O.: Acta med. scand. 94, 258 (1938)
347) Wilander, O.: Skand. Arch. Physiol. 81, Suppl. 15 (1938)
348) Wilhelmi, G. u. Domenjoz, R.: Arzneimittelforsch. 1, 151 (1951)
349) Winterstein, A.: Thrombose u. Embolie, Hamburger Symposion April 1954, Thieme Verlag Stuttgart 1954
350) Winterstein, A.: Medizinische 590 (1956)
351) Wyman: Amer. J. Physiol. 87, 29 (1928)
352) Zbinden, G. u. Studer, A.: Experientia, XIV/6, 201 (1958)
353) Zeller, E.A.: Naturwissenschaften 26, 282 (1938)
354) Zeller, E.A., Stern, P. u. Blanksma, L.A.: Naturwissenschaften 43, 157 (1956)
355) Zetler, G.: Arch. exp. Path. Pharmakol. 213, 18 (1951)
356) Zini, F.: Settimana med. 40, 583 (1952)
357) Ziwari, P.: Diss. München in Vorbereitung
358) Zöllner, N., Mahnmeusel, L. u. Schenk, R.: Naturwissenschaften 39, 111 (1952)

Herrn Professor Dr. W. Seitz danke ich für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates. Herrn Dr. H. Mathies danke ich für die Anregungen und Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit.

Am 3. Mai 1920 wurde ich als Sohn des Handelsvertreters Wilhelm Schneider und seiner Ehefrau Julie, geborene Weihs, in Aussig geboren.

Ich besuchte die 5-klassige Volksschule in Aussig, hierauf die Oberschule und legte die Reifeprüfung im Sommer 1939 ab.
Das Medizinstudium begann ich im Winter-Trimester 1939/40 an der Karls-Universität in Prag, wurde jedoch vor Ablegung des Vorphysikums im Frühjahr 1940 von der Universität entfernt, weil ich Halbjude bin.

Erst im Frühjahr 1954 konnte ich das Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin fortsetzen, bestand das Physikum im Oktober 1955 und das medizinische Staatsexamen im März 1959.

Von Dezember 1959 bis Mai 1960 war ich als Medizinal-Assistent in der Medizinischen Poliklinik der Universität München tätig, seit Juni 1960 arbeite ich in gleicher Stellung an der Chirurgischen Poliklinik der Universität München.